



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 18

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



П Е Д И А Т Р И Я
для непрерывного медицинского образования педиатров
PEDIATRICS НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Ирина Филиппова,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.
Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 30 октября 2020 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практикой и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию
на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются
в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на
сайте журнала. Лучшие, по мнению редакционного совета, русскоязычные статьи перево-
дятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.03.2020
№4	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.05.2020
№5	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.05.2020
№6	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.05.2020
№7	Эндокринология Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2020
№9	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2020
№11	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.07.2020
№12	Дерматология Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2020
№14	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2020
№16	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	30.10.2020
№17	Пульмонология Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.10.2020
№18	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2020
№20	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2020

**Founder and publisher:**
Remedium Group LLC**Editor in Chief:**Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.**Editorial office:****Editor in Chief:** Aleksander Khitrov
e-mail: khitrov@remedium.ru**Responsible to sign-off:** Yulia Cherednichenko**Editorial team:** Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Irina Filippova,
Natalya Shpynova**Executive Secretary:** Mariya Panarina**Correctors:** Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Svetlana Shvedova**Promotion and Distribution Department:**Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru**Cover Author:** Vladimir Tsesler©**Address of the founder and editorial office:**15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru**Tel./fax:** +7 (495) 780-34-25 (multi-line).**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru**Website of the journal:** www.med-sovet.proThe journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.Russian Post Catalog – subscription
index П15802Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office, exclusive (property) rights belong to the
editorial office from the date of receipt of mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.
Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazinePrinting house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.The Issue was sent to the printer on October 30, 2020.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC **Year of journal foundation:** 2007**Publication frequency:** 21 issues per year

The goal of the journal **Medical Council (Meditsinskiy sovet)** is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:**List of thematic issues of the journal**

№1	Pediatrics	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
№8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№9	Oncology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	



Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнусев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштукин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семилгазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vazel, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vialkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

O.V. Dolya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

O.V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svislushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD of Sci. (Med.), Assistant-Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), Assistant-Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, Dr. of Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Актуально

- ОРВИ у детей в период сложной эпидемиологической ситуации 10
Беседа с д.м.н. И.М. Кириченко

Здоровый ребенок

- Е.А. Пигарова
Рахит нашего времени:
современная диагностика и лечение 14

Бронхопульмонология, лор

- А.И. Сафина
Стратегия повышения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями. 22

- Риски и контроль бронхиальной астмы у детей в условиях пандемии COVID-19 29
Беседа с д.м.н., профессором Ю.Л. Мизерницким

- Т.И. Гаращенко, Е.П. Селькова, О.В. Карнеева, М.В. Гаращенко, А.С. Оганесян
Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. 32

- Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин
Особенности применения противокашлевой терапии при коклюше в педиатрической практике 42

- И.М. Кириченко
Роль топической терапии в лечении острых средних отитов у детей 48

- С.Б. Крутихина, А.В. Мелешкина, Е.А. Яблокова
Кашель у детей: самая частая проблема в педиатрии. 53

- Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Д.Т. Шаяпова, А.Г. Кадриев, А.А. Кадриев
Потенциал использования противокашлевой терапии в педиатрической практике. 58

- С.С. Григорян, Т.И. Гаращенко
Противовирусное действие растительного препарата на продукцию вируса гриппа в культуре фибробластов легких эмбриона человека. 65

- С.А. Карпищенко, С.И. Алексеенко, М.В. Дроздова, С.В. Баранская
Возможности местной терапии боли в горле у детей 72

- Ю.Л. Мизерницкий
Макролиды в современной терапии внебольничной пневмонии у детей. 80

Гастроэнтерология

- О.Н. Комарова
Энтеральное питание у детей с хроническими заболеваниями: оптимальный способ доставки 87

- Д.А. Хавкина, Т.А. Руженцова, Р.В. Попова, П.В. Чухляев, А.А. Гарбузов, Н.А. Мешкова
Эффективность патогенетической терапии при инфекционных диареях у детей в условиях эпидемии COVID-19 95

- И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, А.П. Глотова
Козье молоко в питании детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта 103

Аллергология и иммунология

- Д.А. Тулупов, Е.П. Карпова, В.А. Грабовская, В.Ф. Достиев
Взгляд оториноларинголога на место назальных сосудосуживающих препаратов в симптоматической терапии аллергического ринита у детей 110

- В.В. Дроздов, А.А. Астаповский, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших, И.А. Комиссаренко
Клиническая эффективность препарата меполизумаб в терапии тяжелой эозинофильной астмы у детей. 115

- Т.Н. Суровенко, Е.Ф. Глушкова
Аллергия к белкам коровьего молока у детей грудного возраста – место антигистаминных препаратов. 122

Клинический случай/практика

- В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц
Безопасность и эффективность крема на основе ланолина для профилактики трещин соска молочной железы в раннем послеродовом периоде 128

- А.Н. Горяйнова, Е.В. Беленович, А.А. Худякова, Ю.А. Бронникова, Л.В. Чурилова
Синдром сгущения желчи у новорожденных и детей раннего возраста: факторы риска, терапия, прогноз. Разбор клинического случая 134

- И.Н. Захарова, А.Н. Цуцаева, В.А. Курьянинова, Л.Я. Климов, С.В. Долбня, А.Л. Заплатников, Н.Е. Верисокина, Ш.О. Кипкеев, А.А. Дятлова, Д.В. Бобрышев, М.Е. Пономарёва
Влияние комплаенса приема холекальциферола на частоту респираторных инфекций у детей раннего возраста 142

- Н.Ю. Черных, А.А. Тарасова, О.С. Грознова
Оценка деформации миокарда левого желудочка в режиме 2D-speckle-tracking у здоровых детей и подростков 152

Школа педиатра

- И.Н. Захарова, И.В. Бережная
Можно ли профилактировать респираторную патологию? . 163

- О.В. Быкова, Ю.А. Климов, С.В. Тихонов, С.В. Дарьина
Дефицит полиненасыщенных жирных кислот и детская психоневрологическая заболеваемость. 173

Личности в профессии

- Д.Ю. Овсянников, М.А. Карпенко, Е.Ю. Брыксина
Вклад профессора Н.П. Гундобина в клиническую, научную и социальную педиатрию (к 160-летию со дня рождения) 180

- А.А. Косарева (инокиня Ангелина)
Хирург и архиерей, святитель Лука (Войно-Ясенецкий). О жизни в служении 184

- Тесты/задачи 190

Content

News, discoveries and events 7

Actually

- Acute respiratory virus infection in children period of difficult epidemiological situation 10
Conversation with I.M. Kirichenko

Healthy child

- E.A. Pigarova
 Rickets of our time: modern diagnosis and treatment 14

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- A.I. Safina
 Strategy for improving the quality of treatment for children with acute respiratory infections 22
- Risks and control of bronchial asthma in children in conditions of COVID-19 pandemic 29
Conversation with Yu.L. Mizernitskiy

- T.I. Garashchenko, E.P. Selkova, O.V. Karneeva, M.V. Garashchenko, A.S. Oganessian
 Bioregulatory therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children 32

- N.N. Zvereva, M.A. Saifullin
 Features of antitussive therapy in whooping cough in pediatric practice 42

- I.M. Kirichenko
 The role of topical therapy in the treatment of acute otitis media in children 48

- S.B. Krutikhina, A.V. Meleshkina, E.A. Yablokova
 Cough in children: the most common problem in pediatrics .. 53

- E.L. Rashitova, A.M. Zakirova, T.B. Moroz, D.T. Shayapova, A.G. Kadriev, A.A. Kadriev
 The potential of the use of attitude therapy in pediatric practice 58

- S.S. Grigoryan, T.I. Garashchenko
 Antiviral effect of plant-based drug on flu virus production in human fetal lung fibroblasts culture 65

- S.A. Karpishchenko, S.I. Alekseenko, M.V. Drozdova, S.V. Baranskaya
 Local treatment options for sore throat in children 72

- Y.L. Mizernitskiy
 Macrolides in the modern therapy of community-acquired pneumonia in children 80

Gastroenterology

- O.N. Komarova
 Enteral nutrition in children with chronic diseases: optimal delivery method 87

- D.A. Khavkina, T.A. Ruzhentsova, R.V. Popova, P.V. Chukhlyaev, A.A. Garbuzov, N.A. Meshkova
 Effectiveness of pathogenetic therapy for infectious diarrhea in children with COVID-19 95

- I.N. Zakharova, N.G. Sugyan, A.P. Glotova
 Goat milk in the diet of children with gastrointestinal functional disorders 103

Allergology and Immunology

- D.A. Tulupov, E.P. Karpova, V.A. Grabovskaya, V.F. Dostiev
 Otorhinolaryngologist's view of the role of nasal vasoconstrictors in treating the symptoms of pediatric allergic rhinitis 110

- V.N. Drozdov, A.A. Astapovskiy, S.Yu. Serebrova, E.V. Shikh, I.A. Komissarenko
 Clinical efficacy of mepolizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma in children 115

- T.N. Surovenko, E.F. Glushkova
 Cow's milk protein allergy and antihistamines using in infants 122

Clinical case/practice

- V.E. Radzinskiy, I.M. Ordiyants
 Safety and effectiveness of lanolin-based cream to prevent cracked nipples in the early postpartum period 128

- A.N. Goryaynova, E.V. Belenovich, A.A. Khudyakova, Y.A. Bronnikova, L.V. Churilova
 Bile thickening syndrome in newborns and young children: risk factors, therapy, prognosis. A clinical case study 134

- I.N. Zakharova, A.N. Tsutsaeva, V.A. Kuryaninova, L.Ya. Klimov, S.V. Dolbnya, A.L. Zaplatnikov, N.E. Verisokina, S.O. Kipkeev, A.A. Dyatlova, D.V. Bobryshev, M.E. Ponomareva
 Impact of compliance with cholecalciferol administration on the incidence of respiratory infections in young children .. 142

- N.Yu. Chernykh, A.A. Tarasova, O.S. Groznova
 2D speckle-tracking assessment of left ventricular myocardial strain in healthy children and adolescents 152

Pediatrician school

- I.N. Zakharova, I.V. Berezhnaya
 Is it possible to prevent respiratory pathology? 163

- O.V. Bykova, Y.A. Klimov, S.V. Tikhonov, S.S. Darina
 Polyunsaturated fatty acid deficiency and pediatric neuropsychiatric morbidity 173

Personalities in the profession

- D.Yu. Ovsyannikov, M.A. Karpenko, E.Yu. Bryksina
 Professor N.P. Gundobin's contribution to clinical, scientific and social pediatrics (on the 160th anniversary of his birth) 180

- A.A. Kosareva (nun Angelina)
 Surgeon and bishop, Saint Luke (Voino-Yasenetsky). Life in ministry 184

Tests/tasks 190

ОРВИ у детей в период сложной эпидемиологической ситуации

Ежегодно с приходом изменчивой осенней погоды нас атакуют более 200 видов вирусов, вызывающих ОРВИ: корона-вирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа и др. Однако пандемия COVID-19 обострила ситуацию и вызвала особую настороженность медицинского сообщества. Учитывая, что поражение организма начинается с верхних дыхательных путей, одним из первых специалистов, сталкивающихся с этим заболеванием, является врач-оториноларинголог. Мы обратились к профессору кафедры оториноларингологии медицинского института РУДН, руководителю центра оториноларингологии «Он-клиник» д.м.н. **Ирине Михайловне Кириченко** с вопросами о лечении и предупреждении осложнений ОРВИ у детей.

Acute respiratory virus infection in children period of difficult epidemiological situation

Every year, with the arrival of changeable fall weather we are being attacked by more than 200 types of viruses that cause acute respiratory virus infection. That are coronaviruses, adenoviruses, influenza viruses, parainfluenza, etc. However, the Covid-19 pandemic has exacerbated the situation, and caused particular concern in the medical community. Given that the damage of the body begins with the upper respiratory tract, one of the first specialists to encounter this disease is an otorhinolaryngologist. We turned to the Professor of the Department of otorhinolaryngology of the RUDN University, head of the center of otorhinolaryngology "On-clinic", **Irina Kirichenko**, MD with questions about the treatment and prevention of complications of acute respiratory virus infection in children.

– Уважаемая Ирина Михайловна, как складывается ситуация с заболеваемостью ОРВИ у детей в пиковый осенний период 2020 г.? Каковы статистические данные по распространенности и тяжести простудных заболеваний?

– Осенью среди детей количество ОРВИ увеличилось, что традиционно для этого периода, если не учитывать ухудшение эпидобстановки по COVID-19. По данным Роспотребнадзора, в 28 регионах России превышен эпидемиологический порог по ОРВИ и сезонному гриппу. Заболевшие – в основном дети в возрасте от 7 до 14 лет. Эта ситуация достаточно прогнозируема, т. к. длительно все население, в т. ч. и дети, находились на самоизоляции и не контактировали друг с другом, т. е. не формировался коллективный иммунитет, в связи с чем количество заболевших детей и подростков в этом сезоне может значительно увеличиться. Как правило, основной пик ОРВИ и сезонного гриппа в осенний период у детей и подростков приходится на октябрь, когда обычно заканчиваются осенние каникулы. По последним сведениям Росздравнадзора, количество болеющих ОРВИ с середины сентября увеличилось более чем на 18%. Думаю, что эти значения будут и в дальнейшем расти в связи с ухудшением погодных условий и увеличением количества больных COVID-19, в т. ч. среди детей и подростков.



Ирина Михайловна Кириченко

– Можно ли отметить какие-то особенности в диагностике и клинической картине симптомов ОРВИ с учетом распространенности инфекции COVID-19 при осмотре пациентов ЛОР-врачами?

– В большинстве случаев у детей и подростков ОРВИ протекают в легкой форме и не требуют назначения антибактериальных препаратов или госпитализации. Однако не нужно забывать, что инфекция, вызванная вирусом COVID-19, в детском и юношеском возрасте может протекать как обычное ОРВИ и не быть распознанной. Но для взрослых, особенно пожилых, контакт с больными COVID-19 детьми и подростками может закончиться заражением и тяжелым течением болезни, требующим госпитализации. Поэтому, когда ребенок заболевает ОРВИ, необходим постоянный контроль его состояния, и в случае подъема температуры выше субфебрильной, появления кашля или затруднения дыхания необходимо задуматься о возможном заболевании ребенка COVID-19. Такому ребенку необходимо провести забор анализов на COVID-19, по возможности ограничить пребывание в местах скопления людей и установить наблюдение за всеми членами семьи. Также не нужно забывать о случаях «коксакиподобного синдрома» (мультисистемная воспалительная реакция) на фоне инфекции COVID-19, как и о частичном или полном выпадении обоняния.

– Ирина Михайловна, Вы, наверное, согласитесь, что именно профилактика и лечение осложнений при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей – основная задача врача? Какую тактику ведения ребенка с ОРВИ Вы рекомендуете?

– При заболевании ОРВИ прежде всего оценивается степень тяжести состояния. Рекомендуется домашний режим, щадящая диета, теплое питье и антисептические препараты для устранения боли в горле и кашля при фарингите, который связан с «першением в горле» из-за воспаления слизистой оболочки глотки или ее пересыханием при затруднении носового дыхания и дыхании через рот. С целью снижения температуры тела у детей рекомендованы к применению только два препарата – парацетамол и ибупрофен. Кроме этого, рекомендуется проводить элиминационную терапию, т. к. данная терапия доказала свою эффективность без лишней лекарственной нагрузки. Орошение носа и носоглотки физиологическим раствором или нормализованным раствором морской соли 2–3 раза в день обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия. При невозможности отсмаркивания нужна активная аспирация отделяемого из носа с использованием специальных устройств. Возможно применение коротких курсов деконгестантов с учетом возрастных дозировок для восстановления носового дыхания. Этиотропная терапия (ингибиторы нейраминидазы) рекомендована только при гриппе А, в т. ч. H1N1, и гриппе В в первые 24–48 ч болезни. Не рекомендуется использование антибактериальных препаратов для лечения неосложненных ОРВИ и гриппа.

– Наиболее распространенная жалоба, около 30% случаев, у заболевшего респираторной инфекцией ребенка – это жалоба на боль в горле. Каковы основные причины данного воспаления?

– Да, действительно, боль в горле при ОРВИ является частым симптомом. Этот симптом появляется в связи с поражением слизистой оболочки ротоглотки вирусной инфекцией. Кроме того, при ОРВИ в большинстве случаев происходит поражение слизистой оболочки полости носа и продукция большого количества отделяемого, которое из полости носа может стекать по задней стенке глотки и вызывать кашель, поддерживая локальное воспаление.

Не нужно забывать и об аденоидах, локализующихся в носоглотке. При ОРВИ они также вовлекаются в воспалительный процесс и могут способствовать развитию синдрома постназального затека, провоцирующего кашель.

– В условиях высокой антибиотикорезистентности велика осторожность по отношению к антибактериальным препаратам. Когда действительно оправданно их применение в лечении острых и хронических тонзиллофарингитов?

– В современных условиях частое применение антибиотиков привело к повышению антибиотикорезистентности бактерий, в скором времени это может привести к

тому, что не останется ни одного антибактериального препарата, который мог бы помочь в борьбе с инфекционными заболеваниями. К сожалению, часто антибиотики назначаются не по показаниям, что еще больше увеличивает количество антибиотикорезистентных штаммов. Если ребенок или подросток заболел ОРВИ и у него развился острый вирусный тонзиллофарингит, нет необходимости в немедленном назначении антибиотиков. Исключение составляют дети,отягощенные муковисцидозом, онкологическими или системными заболеваниями, первичным или вторичным иммунодефицитом на фоне применения иммуносупрессивной терапии.

При развитии острого стрептококкового тонзиллофарингита (критерии Центора, стрептатест, клинические рекомендации 2016 г.) антибиотики назначаются в 100% случаев. Также используют методы экспресс-диагностики стрептококкового антигена в мазках с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Современные тестовые системы позволяют получать результат через 15–20 мин с высокой специфичностью (95–100%), но меньшей, чем при культуральном исследовании, чувствительностью (60–95%) (клинические рекомендации 2016 г.).

– Как Вы считаете, какие современные препараты для лечения тонзиллита, фарингита и ларингита соответствуют характеристике «эффективность и безопасность»?

– Сейчас на фармацевтическом рынке представлено множество препаратов, используемых для лечения тонзиллита, фарингита и ларингита. Исходя из критериев эффективности и безопасности, я отдаю предпочтение препаратам растительного происхождения, т. к. они наиболее бережно воздействуют на слизистую оболочку ротоглотки с наименьшим риском развития побочных эффектов, что особенно важно в детском возрасте. Однако при назначении растительных препаратов обязательно нужно учитывать наличие аллергических проявлений у детей, которые могут возникнуть на компоненты, входящие в их состав, а также внимательно относиться к выбору лекарственной формы препарата и длительности курса лечения.

– В чем преимущества антисептических препаратов растительного происхождения при лечении заболеваний горла?

– Кроме бережного и эффективного действия растительных препаратов, стоит учитывать возможность их использования не только для лечения заболевания, но и для предотвращения развития воспалительных заболеваний глотки. Одним из таких средств растительного происхождения является комбинированный лекарственный препарат Тонзилгон Н, обладающий комплексным иммуномодулирующим, противовоспалительным и антисептическим действием. Терапевтические свойства препарата обусловлены активными веществами лекарственных растений, входящих в его состав: ромашки, алтея, хвоща, коры дуба, одуванчика лекарственного,

тысячелистника и листьев грецкого ореха. Препарат удобен для применения, т. к. выпускается в двух лекарственных формах: в виде водно-спиртового экстракта (капли для приема внутрь) и таблеток, покрытых оболочкой. Активные компоненты, входящие в его состав, способствуют повышению активности неспецифических факторов защиты организма. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея и тысячелистника, танины коры дуба оказывают противовоспалительное действие и способствуют уменьшению отека слизистой оболочки дыхательных путей. Применение препарата также возможно как дополнение к терапии антибиотиками при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей.

Преимущества препарата Тонзилгон Н заключаются в его комплексном воздействии на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, он принимается внутрь при острых и хронических тонзиллитах и фарингитах, вирусных инфекциях, может применяться по схеме: в острый период развития заболевания дети школьного возраста (старше 6 лет) могут принимать по 1 табл. или 15 капель 5–6 раз в день, а дети дошкольного возраста (старше 1 года) – по 10 капель 5–6 раз в день; после исчезновения острых симптомов заболевания (боль в горле) лечение препаратом необходимо продолжить в течение еще 1 нед. в той же дозировке, но с меньшей кратностью приема: дети школьного возраста (старше 6 лет) – по 1 табл. или 15 капель 3 раза в день, а дети дошкольного возраста (старше 1 года) – по 10 капель 3 раза в день. Капли для приема внутрь рекомендуется принимать в неразбавленном виде, некоторое время подержав во рту перед проглатыванием. Важно, что содержание спирта в растворе составляет от 16 до 19,5% об., а в одной капле препарата содержится примерно 0,008 г абсолютного этилового спирта, что не является значимым в пересчете на массу тела ребенка и не превышает содержание спирта в одном пакетике кефира, поэтому и с этой точки зрения препарат безопасен для детей.

– Способствует ли препарат Тонзилгон Н снижению вероятности осложненного развития заболевания и возможно ли его назначение часто болеющим детям?

– Учитывая, что препарат Тонзилгон Н обладает иммунокорригирующей и антисептической активностью,

он, безусловно, эффективен в лечении острых и при обострении хронических заболеваний верхних дыхательных путей, снижая вероятность осложнений и развития повторных обострений. Кроме этого, препарат хорошо себя зарекомендовал в лечении осложнившихся ОРВИ – при остром тонзиллофарингите нестрептококкового генеза, обострении хронического тонзиллита и других осложнениях. Особенно важно назначение препарата при лечении часто болеющих детей, посещающих дошкольные и школьные учреждения, и наиболее актуально его применение в осенне-весенний период, когда риск простудных заболеваний возрастает, а применение препарата обладает и профилактическим эффектом, снижающим тяжесть и частоту ОРВИ и обострений хронического тонзиллофарингита.

Учитывая все свойства препарата Тонзилгон Н, его можно рекомендовать в качестве монотерапии при лечении нетяжелых банальных респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей, остром тонзиллофарингите, обострении хронического тонзиллита и фарингита у детей и взрослых, а также включать его в комбинированные схемы при возникновении бактериальных инфекций. Стоит акцентировать внимание на его профилактическом воздействии с целью предупреждения осложнений острых вирусных инфекций, особенно в непростых условиях пандемии COVID-19.

– Ирина Михайловна, что бы Вы пожелали нашим читателям и своим коллегам?

– Читателям журнала «Медицинский совет» и своим коллегам я хочу пожелать прежде всего здоровья, т. к. это является основой жизнедеятельности человека, в т. ч. и его профессиональной активности. Будьте здоровы, дорогие коллеги! Берегите себя! Применяйте средства индивидуальной защиты при осмотре пациентов, особенно с подозрением на заболевание COVID-19! Еще хочется пожелать моим коллегам особенно тщательно подходить к назначению антибактериальных препаратов и применять их только по строгим показаниям, что позволит уменьшить количество резистентных к антибиотикам бактериальных штаммов.



Беседовала Юлия Чередниченко

Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение

Е.А. Пигарова, ORCID: 0000-0001-6539-466X, e-mail: kpigarova@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Рахит – заболевание, которое известно человечеству уже в течение нескольких столетий. Его преодоление как проблемы общественного здравоохранения стало триумфом науки и государственной политики в XX в., но в течение нескольких десятилетий рахит резко вернулся в результате культурных, экологических и политических факторов. Витамин D играет фундаментальную роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора и, следовательно, в развитии рахита. Помимо этих классических скелетных воздействий, недавние исследования показали, что витамин D оказывает и другие существенные внеклеточные эффекты, которые могут осложнять течение заболевания и иметь долгосрочные последствия для здоровья детей. У детей адекватный уровень витамина D определяется как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл, недостаточность – 21–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл. Верхняя граница референтного интервала составляет 100 нмоль/л, поскольку уровни выше могут быть ассоциированы с токсичностью витамина D у детей. Измерение уровня 1,25(OH)2D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется. Естественные источники витамина D очень ограничены, поэтому применение его в виде добавок к питанию представляет собой основное средство профилактики и лечения рахита. Рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D3). Всем детям в возрасте от 1 до 6 мес. вне зависимости от вида вскармливания или сезона года с целью профилактики дефицита витамина D рекомендуется колекальциферол в дозе 1000 МЕ/сут. В настоящей статье представлены современные пути профилактики, диагностики и лечения рахита.

Ключевые слова: рахит, витамин D, колекальциферол, кальций, костные деформации, дилатационная кардиомиопатия, гипотония, задержка прорезывания зубов, 25(OH)D, щелочная фосфатаза

Для цитирования: Пигарова Е.А. Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение. *Медицинский совет.* 2020;(18):14–20. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-14-20.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Rickets of our time: modern diagnosis and treatment

Ekaterina A. Pigarova, ORCID: 0000-0001-6539-466X, e-mail: kpigarova@gmail.com

National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Rickets is a disease that has been known to mankind for several decades. Overcoming this public health problem was a triumph of science and public policy in the 20th century, but over the course of several decades rickets sharply returned as a result of cultural, environmental and political factors. Vitamin D plays a fundamental role in the regulation of calcium and phosphorus homeostasis, and, consequently, in the development of rickets. In addition to these classic skeletal effects, recent studies have shown that vitamin D has other significant extracellular effects that can complicate the course of the disease and have long-term effects on children's health. Vitamin D sufficiency in children has been defined as serum 25(OH) D levels of over 30 ng/ml, insufficiency as 21–30 ng/ml, deficiency as less than 20 ng/ml. The upper limit of the reference range is 100 nmol/L, as levels above may be associated with vitamin D toxicity in children. Serum 1.25(OH)2D should not be used for the assessment of vitamin D status. Natural sources of vitamin D are very limited, therefore, its use in the form of nutritional supplements is the primary mean of preventing and treating rickets. Recommended drug for the prevention and treatment of vitamin D deficiency is cholecalciferol (D3). Colecalciferol is recommended to be given at a dose of 1000 IU/day to all children aged 1 to 6 months regardless of the type of feeding or the season of the year to prevent vitamin D deficiency. This article presents modern ways of preventing, diagnosing and treating rickets.

Keywords: rickets, vitamin D, cholecalciferol, calcium, bone deformities, dilated cardiomyopathy, hypotension, teething delay, 25 (OH) D, alkaline phosphatase

For citation: Pigarova E.A. Rickets of our time: modern diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(18):14–20. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-14-20.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рахит был описан в I в. н.э. врачом Сораном Эфесским. Изображение младенца, страдавшего рахитом, на картине 1509 г. художника Ганса Бургкмайера и обнаружение проявлений заболевания в скелете ребенка из влиятельной семьи Медичи в XVI в. в Италии позволяют предположить, что рахит существовал на протяжении многих веков, особенно у слабых детей, которые много времени проводили в закрытых помещениях [1]. Исходно рахит прозвали «английской болезнью», где он был широко распространен [2]. В XVII в. даны первые подробные описания заболевания, которые принадлежат английским врачам Дэниелу Уистлеру и Фрэнсису Глиссону [3]. Наибольшую распространенность рахит приобрел во время Первой мировой войны в Европе.

В 1919 г. Эдвард Меллан установил, что масло печени трески является средством против рахита. Немецкий педиатр Курт Гульдчинский продемонстрировал лечебные свойства ультрафиолетовых лучей на кожу. Профилактика рахита с помощью рыбьего жира, обогащение пищевых продуктов и применение пищевых добавок с витамином D позволило почти полностью устранить рахит к середине XX в. [3].

Преодоление этой проблемы общественного здравоохранения стало триумфом науки и государственной политики. Поэтому вызывает недоумение тот факт, что в течение нескольких десятилетий рахит резко вернулся в результате культурных, экологических и политических факторов [4].

КЛИНИКА

Большинство клинических проявлений у детей с рахитом обусловлено влиянием дефицита витамина D на процесс минерализации растущих костей или на гомеостаз кальция. D. Fraser et al. [5] описали три стадии прогрессирования дефицита витамина D. Стадия I характеризуется гипокальциемией с клиническими признаками, связанными с наличием гипокальциемии, на стадии II становится очевидным нарушение минерализации костей, а на стадии III присутствуют признаки как гипокальциемии, так и тяжелого рахита. Такое разделение прогрессирования рахита и дефицита витамина D является концептуально полезным, но между различными стадиями существует значительное клиническое совпадение.

Характерные клинические проявления рахита – костные осложнения заболевания, которые являются обязательными для постановки диагноза:

- выступание лобных бугров,
- краниотабес (размягчение костей черепа, обычно выявляется при пальпации лобных швов в первые 3 мес. жизни),
- отечность в области лучезапястных и голеностопных суставов,
- позднее закрытие большого родничка (в норме закрывается к 2 годам),

- отсроченное прорезывание зубов (отсутствие резцов к 10 мес., отсутствие моляров к 18 мес.),
- деформации нижних конечностей (О-образное/Х-образное/Z-образное искривление ног),
- рахитические четки (увеличение реберно-грудинных сочленений: ощущается при пальпации по передней поверхности грудной клетки, латеральнее сосковой линии),
- боль в костях,
- расширение, уплощение или вогнутость, блюдцеобразная деформация, шероховатость поверхности и трабекулярность метафизов,
- расширение зон роста,
- деформации таза, в том числе сужение выхода из малого таза (риск патологического течения родов и смерти),
- патологические переломы.

При тяжелой форме рахита могут наблюдаться гипокальциемические судороги и тетания, гипокальциемическая дилатационная кардиомиопатия (сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, остановка сердца, смерть). Также у пациентов могут выявляться отставание в прибавке массы тела и росте, замедленное формирование двигательных навыков и мышечная гипотония, повышение внутричерепного давления, беспокойство и раздражительность. Выявление исключительно симптомов нарушения деятельности вегетативной нервной системы (потливость, беспокойство, раздражительность) в настоящее время не является основанием для постановки диагноза, что было принято ранее [6].

ВНЕКОСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАХИТА

Гипотония, сниженная двигательная активность и выпуклый живот характерны для прогрессирующего рахита с дефицитом витамина D у младенцев и детей младшего возраста. Эти признаки, вероятно, аналогичны слабости проксимальных мышц, описанных у подростков с дефицитом витамина D и у взрослых [7]. В этой ситуации глубокие сухожильные рефлексы сохраняются и могут быть оживленными. Считается, что патогенез миопатии обусловлен главным образом дефицитом витамина D, а не гипофосфатемией [8].

Дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность также были описаны у маленьких детей с дефицитом витамина D как одно из наиболее серьезных осложнений рахита [9]. Дебют этого осложнения может выявляться у младенцев в возрасте от 3 нед. до 12 мес. При этом дилатационная кардиомиопатия может быть первым установленным диагнозом, особенно в раннем младенчестве, что обусловлено невыраженностью еще характерной костной патологии [10]. Если целостный подход к обследованию и ведению этих детей не принят, то любая из этих двух патологий может быть упущена при одновременной манифестации. Предполагается, что это осложнение обусловлено влиянием гипокальциемии на функцию сердечной мышцы, а не прямым влиянием гиповитаминоза D [11].

Задержка прорезывания зубов является особенно-стью рахита у маленького ребенка, и гипоплазия эмали

зубов может возникнуть, если рахит развивается до завершения закладки эмали. Последнее было отмечено при первичном прорезывании зубов у детей, родившихся у матерей с дефицитом витамина D, и при вторичном прорезывании зубов у детей, которые страдали от рахита в раннем детстве [2].

Вероятно, связанные с рахитом аномалии, – это анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, миелоцитоз, эритробластоз, миелофиброз [12]. Также описан синдром фон Якша-Люзета, включающий миелоидную метаплазию и гепатоспленомегалию [13], который был описан у детей раннего возраста с рахитом. Несмотря на то что точные патогенетические механизмы этого синдрома неясны, связь с дефицитом витамина D очевидна, поскольку терапия витамином D это состояние излечивает. Также с помощью экспериментальных данных было показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обладает антипролиферативной активностью в клеточной линии миелоидного лейкоза [14].

ИММУННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАХИТА

Младенцы и маленькие дети с рахитом склонны к увеличению числа и тяжести различных инфекций, особенно таких, как ОРВИ и грипп [15, 16]. Увеличение респираторных инфекций может быть объяснено аномалиями грудной клетки (размягчение ребер, увеличение костохондральных соединений и снижение дыхательных движений из-за мышечной слабости), но в различных исследованиях показана непосредственная роль витамина D в модулировании иммунной функции [16, 17]. Нарушения фагоцитоза и подвижность нейтрофилов были описаны у детей с рахитом с дефицитом витамина D [18]. Отсутствие выработки кателицидина после активации *toll-like*-рецепторов может играть роль в предрасположенности субъектов с дефицитом витамина D к инфекции *Mycobacterium tuberculosis* [19]. Появляется все больше свидетельств того, что витамин D может играть важную роль в изменении риска развития различных аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз и ревматоидный артрит и др. [20–22].

ФИЗИОЛОГИЯ ВИТАМИНА D

Термин «витамин D» используется для обозначения двух различных форм, встречающихся в природе: витамин D3 (колекальциферол) из животных источников и витамин D2 (эргокальциферол) из растений. Люди синтезируют витамин D3 в своей коже в ответ на воздействие солнечного света, а витамины D2 и D3 могут поступать из пищевых источников. Очень немногие продукты содержат значительное количество витамина D, поэтому диетический вклад в общее количество витамина в организме можно считать незначительным [23–25].

Превитамин D3, или 7-дегидрохолестерин, вырабатывается в коже после облучения ультрафиолетом В с

длиной волны от 290 до 315 нм, главным образом в эпидермисе. 7-дегидрохолестерин является нестабильной молекулой, поэтому он впоследствии быстро превращается в витамин D3. После того как превитамин D3 синтезируется в коже, он может также подвергаться фотопреобразованию в люмистерол и тахистерол, неактивные по отношению к метаболизму кальция, которые образуются во время длительного воздействия солнечного ультрафиолетового излучения, чтобы предотвратить вызванную солнцем интоксикацию витамином D [23].

Витамин D2 и D3 транспортируются белком, связывающим витамин D, в печень, где они гидроксилируются в 25-м положении 25-гидроксилазой (CYP2R1) с образованием 25-гидроксивитамина D [$25(\text{OH})\text{D}$], основного циркулирующего метаболита витамина D, который используется для оценки индивидуального статуса витамина D. В почках $25(\text{OH})\text{D}$ подвергается дальнейшему гидроксилированию с помощью 1α -гидроксилазы (CYP27B1) в $1,25$ -дигидроксивитамин D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ или кальцитриол], биологически активную гормональную форму витамина D [23].

Кальцитриол способен регулировать баланс кальция и фосфора различными путями, в первую очередь стимулируя усвоение кальция и фосфора клетками кишечника. Кальцитриол действует синергически с паратгормоном (ПТГ), который в костной ткани стимулирует минерализацию остеоида (органической матрицы костной ткани) под контролем остеокластов, и в почках, где он способствует обратному захвату кальция в канальцах, выведению фосфора и превращению витамина D в его активную гормональную форму [24].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Отличительной чертой дефицита витамина D является низкий уровень циркулирующего $25(\text{OH})\text{D}$. У здоровых детей диапазон ~20–50 нг/мл был обнаружен в большинстве исследований, проведенных в общинах, в которых рахит с дефицитом витамина D встречается редко [26]. Тем не менее развитие рахита зависит как от содержания витамина D и кальция в рационе, времени пребывания на солнце, так и от продолжительности и тяжести низких концентраций $25(\text{OH})\text{D}$, способности почек производить адекватные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в условиях снижения содержания субстрата, а желудочно-кишечного тракта – поддерживать усвоение кальция на уровне, соответствующем потребностям растущего ребенка.

У детей с концентрациями $25(\text{OH})\text{D}$ в пределах нормального референтного диапазона корреляции между сывороточными концентрациями $25(\text{OH})\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ нет. Однако после того как уровни $25(\text{OH})\text{D}$ упадут ниже ~12 нг/мл, такая корреляция возникает, что отражает ограничение возможности поддержания уровней активного метаболита при крайне низких уровнях витамина D [26].

У детей адекватный уровень витамина D определяется как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл, недостаточность – 21–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл. Верхняя граница референтного интервала составляет 100 нмоль/л, поскольку уровни выше могут быть ассоциированы с токсичностью витамина D у детей. Измерение уровня 1,25(OH)₂D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется [6, 23].

Тяжелый дефицит витамина D определен несколькими авторами и обществами как уровни 25(OH)D < 10 нг/мл, потому что риск рахита при этом крайне высок, даже при достаточном потреблении кальция [23]. Распространенность рахита также значительна с уровнями 25(OH)D 10–20 нг/мл в случае низкого потребления кальция [23, 26].

Вторичный гиперпаратиреоз обычно развивается при уровнях 25(OH)D < 20 нг/мл, а уровни ПТГ достигают плато при концентрации 25(OH)D 30–40 нг/мл [27, 28]. Однако было показано, что на взаимосвязь между уровнями ПТГ и 25(OH)D могут влиять многие факторы, такие как возраст, пол, этническая принадлежность и вес, что делает оценку данной взаимосвязи в педиатрии еще более сложной. Исследование 1 370 канадских детей в возрасте 1–6 лет выявило плато ПТГ при уровнях 25(OH)D > 42,8 нг/мл, в то время как итальянское исследование детей и подростков сообщило о более низкой распространенности вторичного гиперпаратиреоза в диапазоне концентраций 25(OH)D 20–29 нг/мл, но случаев вторичного гиперпаратиреоза с уровнями витамина D выше 30 нг/мл обнаружено не было [26].

Недоношенные дети еще более подвержены риску нарушения метаболизма кальция и фосфора с возможным развитием остеопении недоношенных. Поскольку значимая часть накопления кальция, фосфатов и минерализация костей плода происходят в третьем триместре беременности, недоношенные дети лишаются физиологического минерального трансплацентарного питания с последующим нарушением минерализации костей и повышенным риском переломов. Дети с очень низкой массой тела при рождении (масса тела при рождении < 1500 г) подвергаются значительному риску остеопении из-за частого применения лекарств, которые отрицательно влияют на минерализацию костей (стероиды и др.), состояние желудочно-кишечного тракта с нарушением секреции пищеварительных соков, в том числе с недостаточным образованием желчи [26].

БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И РАХИТА

Рутинный скрининг уровней 25(OH)D у детей не рекомендуется, за исключением детей из групп риска или у детей с отставанием в росте. К группе риска относят детей с хронической патологией почек, заболеваниями печени и желчевыводящих путей, часто болеющих детей синдромом мальабсорбции (гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, целиакия, экссудативная энтеропатия, воспалительные заболевания кишечника и др.) и принимающих антиконвульсанты. А также детей с фоновыми

состояниями: недоношенность, внутриутробная гипотрофия, многоплодная беременность, отягощенная наследственность по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена, недостаточная инсоляция, болезни эпидермиса, смуглая кожа.

Кроме этого рутинный скрининг уровня 25(OH)D рекомендован детям с большой задержкой моторного развития или необычной раздражительностью, а также с повышенными уровнями сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ) (> 500 МЕ/л у новорожденных или > 1000 МЕ/л у детей до 9 лет) [6, 27]. В биохимическом анализе крови при алиментарном рахите также могут выявляться снижение ПТГ, фосфора и кальция в сыворотке крови, снижение кальция и повышение фосфора в моче.

Маркеры костного обмена при рахите обычно повышаются в ответ на развитие вторичного гиперпаратиреоза. Повышение маркеров костной резорбции в крови/моче может быть в пределах нормы при рахите I стадии, но повышена у пациентов с радиологически подтвержденным рахитом [26]. Точно также значения щелочной фосфатазы в сыворотке крови, относящейся к маркерам костеобразования, могут быть нормальными на I стадии дефицита витамина D, но повышаться со степенью выраженности радиологических изменений. Маркеры костного обмена, особенно отражающие резорбцию кости, повышаются в первые 2–3 нед. лечения, а затем постепенно снижаются до нормальных значений в течение 4–6 нед. [29]. Из всех доступных биохимических показателей, которые могут быть изменены при рахите, щелочная фосфатаза наиболее часто использовалась в качестве скринингового теста. Но несмотря на то что этот показатель повышен у подавляющего большинства детей с радиологическими изменениями, ему не хватает специфичности [26, 29].

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА/ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

Профилактические меры по предупреждению недостаточности витамина D можно разделить на первичные и вторичные. К первичным можно отнести профилактику дефицита витамина у матери во время беременности, ведь уровни витамина D в крови новорожденного составляют ~80% от материнских [30]. К вторичной профилактике можно отнести назначение препаратов витамина D ребенку после рождения.

Несмотря на глобальное соглашение всех мировых сообществ, включая Всемирную организацию здравоохранения, о необходимости применения препаратов витамина D на первом году жизни, все еще существует ряд препятствий для соблюдения режима лечения, таких как нежелание матерей ежедневно давать своим детям препараты с витамином D, отсутствие знаний о действии витамина D и рисках при его недостатке в питании, отсутствие осведомленности медицинских работников, предположение, что как грудное молоко, так и молочные смеси обеспечивают достаточное потребление витамина D [26].

Согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» Союза педиатров России [6], рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D3). Всем детям в возрасте от 1 до 6 мес. вне зависимости от вида вскармливания или сезона года с целью профилактики дефицита витамина D рекомендуется колекальциферол в дозе 1000 МЕ/сут (табл. 1), детям в возрасте от 6 до 12 мес. – в дозе 1000 МЕ/сут. В возрасте 1–3 лет рекомендуется прием 1500 МЕ/сут, старше 3 лет – 1000 МЕ/сут. При этом может использоваться перерасчет дозы с учетом потребляемых продуктов с добавками витамина D. Профилактические дозы для европейского севера России выше на 500 МЕ/сут для детей старше 6 мес. Прием препаратов колекальциферола в профилактических дозировках рекомендован постоянно и непрерывно, включая летние месяцы [6]. Дозирование препаратов может проводиться в различных единицах, поэтому необходимо помнить методику конвертации дозы колекальциферола 1 мкг $\Rightarrow$ 40 МЕ.

● **Таблица 1.** Рекомендуемые дозы колекальциферола для профилактики гиповитаминоза D и рахита

● **Table 1.** The doses of cholecalciferol recommended for preventing hypovitaminosis D and rickets

Возраст	Профилактическая доза	Профилактическая доза для европейского севера России
1–6 мес.	1000 МЕ/сут*	1000 МЕ/сут*
От 6 до 12 мес.	1000 МЕ/сут*	1500 МЕ/сут*
От 1 года до 3 лет	1500 МЕ/сут	1500 МЕ/сут
От 3 до 18 лет	1000 МЕ/сут	1500 МЕ/сут

* Не требуется пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании.

Для лечения дефицита/недостаточности витамина D и рахита рекомендуемым препаратом является колекальциферол (D3). При подозрении на рахит или наличие факторов риска дефицита витамина D рекомендуется определение исходной концентрации 25(OH)D и далее дифференцированное назначение дозы колекальциферола с использованием предложенной схемы, представленной в табл. 2. Без контроля уровня витамина D в крови или медицинского наблюдения не рекомендуется назначение доз витамина D более 4000 МЕ/сут на длительный период детям, не достигшим возраста 7 лет [6, 27].

Наряду с коррекцией витамина D, необходимо обеспечить поступление в организм кальция, что необходимо для осуществления действия витамина D (рис.), в дозе порядка 15 мг/кг массы тела в сутки. Повышение уровня 25(OH)D до 80–100 нг/мл не считается передозировкой, но все же требует уменьшения дозы колекальциферола. Контролировать проявления возможной передозировки колекальциферола можно по уровню самого витамина в

● **Таблица 2.** Рекомендуемые дозы колекальциферола для лечения гиповитаминоза D и рахита

● **Table 2.** The doses of cholecalciferol recommended for treating hypovitaminosis D and rickets

Концентрация 25(OH)D крови	Лечебная доза *	Лечебная доза для европейского севера России *
20–30 нг/мл	2000 МЕ/сут – 1 мес.	2000 МЕ/сут – 1 мес.
10–20 нг/мл	3000 МЕ/сут – 1 мес.	3000 МЕ/сут – 1 мес.
Менее 10 нг/мл	4000 МЕ/сут – 1 мес.	4000 МЕ/сут – 1 мес.

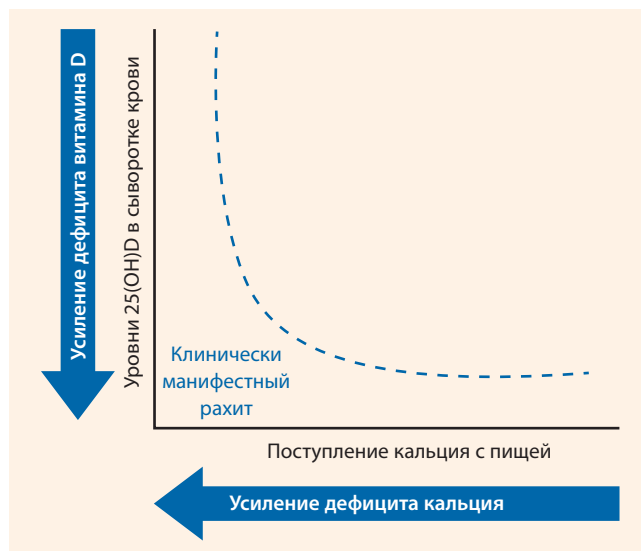
* После завершения курса лечения проводится анализ крови на 25(OH)D, при уровне менее 30 нг/мл продолжается лечебная дозировка в зависимости от уровня на 15 дней, при уровне 30 нг/мл и выше доза витамина D снижается до профилактической в соответствии с возрастом, которая назначается длительно, непрерывно.

крови, уровню кальция общего, скорректированного на альбумин, а также по уровню кальция в суточной моче (не более 2 мг/кг/сут). Реакция Сулковича не имеет диагностической ценности, в связи с чем использовать ее в практике не рекомендуется.

Препараты, содержащие колекальциферол (D3), выпускаются в различных фармацевтических формах (водный и масляный раствор, капсулы, таблетки) и дозировках. Представителем колекальциферола в виде водного раствора является препарат Компливит® Аква Д3 с капельницей-дозатором. Компливит® Аква Д3 разрешен детям с 4 нед. жизни и является одним из самых доступных препаратов витамина D на российском рынке. В 1-й капле Компливит® Аква Д3 содержится около 500 МЕ колекальциферола. Особая технология его производства позволяет жирорастворимый витамин D перевести в мицеллярную (водорастворимую) форму, где гидрофобные концы молекулы ориентированы внутрь, к витамину, а гидрофильные – наружу. Мицел-

● **Рисунок.** Графическое представление синергических эффектов низкого уровня кальция и витамина D в рационе питания на развитие рахита

● **Figure.** A graphical representation of the synergistic effects of low dietary calcium and vitamin D levels on ricket development



лярная форма является готовой для всасывания в тонком кишечнике вне зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта, которые могут наблюдаться при недостаточном образовании желчи (например, у недоношенных детей) [6, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D играет фундаментальную роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора и, в частности, путей, участвующих в минерализации костей и накоплении

костной массы. Помимо этих классических скелетных воздействий, недавние исследования показали, что витамин D оказывает и другие существенные внеклеточные эффекты, которые могут осложнять течение рахита. Естественные источники витамина D очень ограничены, поэтому применение его в виде добавок к питанию представляет собой основное средство профилактики и лечения рахита.



Поступила / Received 02.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2020

Принята в печать / Accepted 03.09.2020

Список литературы

1. Bivins R. Ideology and disease identity: the politics of rickets, 1929–1982. *Med Humanit.* 2014;40(1):3–10. doi: 10.1136/medhum-2013-010400.
2. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D для профилактики и лечения рахита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019;3(4):40–45. doi: 10.26442/26586630.2019.3.190582.
3. Zhang M., Shen F., Petryk A., Tang J., Chen X., Sergi C. «English Disease»: Historical Notes on Rickets, the Bone-Lung Link and Child Neglect Issues. *Nutrients.* 2016;8(11):722. doi: 10.3390/nu8110722.
4. Pettifor J.M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1725S–1729S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1725S.
5. Fraser D., Kooh S.W., Scriver C.R. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res.* 1967;1:425–435. doi: 10.1203/00006450-196711000-00001.
6. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменюк О.И., Гусев Е.И. и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
7. Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J., Turner N., Lau S.L., Gunton J.E. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol.* 2014;80(2):169–181. doi: 10.1111/cen.12368.
8. Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., Hass E., Overbeck S., Andersen H. et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:419–424. doi: 10.1007/s002230010085.
9. Yilmaz O., Olgun H., Ciftel M., Kilic O., Kartal I., Iskenderoglu N.Y. et al. Dilated cardiomyopathy secondary to rickets-related hypocalcaemia: eight case reports and a review of the literature. *Cardiol Young.* 2015;25(2):261–266. doi: 10.1017/S1047951113002023.
10. Elidrisy A.T.H., Alharbi K.M., Mufid M., AlMezen I. Rachitic hypocalcemic cardiomyopathy in an infants. *J Saudi Heart Assoc.* 2017;29(2):143–147. doi: 10.1016/j.jsha.2016.05.001.
11. Uysal S., Kalayci A.G., Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:283–286. doi: 10.1007/s002469900464.
12. Venkatnarayan K., Gupta A., Adhikari K.M. Reversible myelofibrosis due to severe Vitamin D deficiency rickets. *Med J Armed Forces India.* 2018;74(4):404–406. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.08.004.
13. Gruner B.A., DeNapoli T.S., Elshihabi S., Britton H.A., Langevin A.-M., Thomas P.J. et al. Anemia and hepatosplenomegaly as presenting features in a child with rickets and secondary myelofibrosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(10):813–835. doi: 10.1097/00043426-200310000-00015.
14. Suda T. The role of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in the myeloid cell differentiation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1989;191(3):214–220. doi: 10.3181/00379727-191-42911.
15. Walker V.P., Modlin R.L. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.* 2009;65:106–113. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819dba91.
16. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015;36(1):62–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-vitamina-d-na-immunnuyu-sistemu/viewer>.
17. Vanherwegen A.-S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1061–1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
18. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502.
19. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
20. Bartosik-Psujek H., Psujek M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(2):113–122. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0015.
21. Lee Y.H., Bae S.-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):827–833. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049238>.
22. Rak K., Bronkowska M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus-A Narrative Review. *Molecules.* 2019;24(1):53. doi: 10.3390/molecules24010053.
23. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
24. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
25. Gröber U., Spitz J., Reichrath J., Kisters K., Holick M.F. Vitamin D. update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(3):331–347. doi: 10.4161/derm.26738.
26. Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M. (eds.) *Vitamin D. Volume 2: Health, Disease and Therapeutics.* 4th ed. Imprint: Academic Press; 2017. 1266 p.
27. Misra M., Pacaud D., Petryk A., Collett-Solberg P.F., Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398–417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.
28. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. «Точка отсечения» витамина D: метод подавления избыточной секреции ПТГ. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(3):88–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41514150>.
29. Baroncelli G.I., Bertelloni S., Ceccarelli C., Amato V., Saggese G. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. *Acta Paediatr.* 2000;89(5):513–518. doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb00329.x.
30. Cooper C., Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C. Chapter 40 – Consequences of perinatal vitamin D deficiency on later bone health. In: *Vitamin D* 4th ed. Elsevier Inc.; 2018. Vol. 1, pp. 709–730. doi: 10.1016/B978-0-12-809965-0.00040-9.
31. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):115–127. doi: 10.26442/terarkh201890104-127.

- Bivins R. Ideology and disease identity: the politics of rickets, 1929–1982. *Med Humanit.* 2014;40(1):3–10. doi: 10.1136/medhum-2013-010400.
- Pigarova E.A., Povalyaeva A.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya. The role of vitamin D in the prevention and treatment of rickets in children. *Pediatr. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019;(3):40–45. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2019.3.190582.
- Zhang M., Shen F., Petryk A., Tang J., Chen X., Sergi C. «English Disease»: Historical Notes on Rickets, the Bone-Lung Link and Child Neglect Issues. *Nutrients.* 2016;8(11):722. doi: 10.3390/nu8110722.
- Pettifor J.M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1725S–1729S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1725S.
- Fraser D., Kooh S.W., Scriver C.R. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res.* 1967;1:425–435. doi: 10.1203/00006450-196711000-00001.
- Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumenyuk O.I., Gusev E.I. et al. National Program – Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to the management. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
- Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J., Turner N., Lau S.L., Gunton J.E. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol.* 2014;80(2):169–181. doi: 10.1111/cen.12368.
- Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., Hass E., Overbeck S., Andersen H. et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:419–424. doi: 10.1007/s002230010085.
- Yilmaz O., Olgun H., Ciftel M., Kilic O., Kartal I., Iskenderoglu N.Y. et al. Dilated cardiomyopathy secondary to rickets-related hypocalcaemia: eight case reports and a review of the literature. *Cardiol Young.* 2015;25(2):261–266. doi: 10.1017/S1047951113002023.
- Elidrisy A.T.H., Alharbi K.M., Mufid M., AlMezeni I. Rachitic hypocalcemic cardiomyopathy in an infant. *J Saudi Heart Assoc.* 2017;29(2):143–147. doi: 10.1016/j.jsha.2016.05.001.
- Uysal S., Kalayci A.G., Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:283–286. doi: 10.1007/s002469900464.
- Venkatnarayan K., Gupta A., Adhikari K.M. Reversible myelofibrosis due to severe Vitamin D deficiency rickets. *Med J Armed Forces India.* 2018;74(4):404–406. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.08.004.
- Gruner B.A., DeNapoli T.S., Elshihabi S., Britton H.A., Langevin A.M., Thomas P.J. et al. Anemia and hepatosplenomegaly as presenting features in a child with rickets and secondary myelofibrosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(10):813–835. doi: 10.1097/00043426-200310000-00015.
- Suda T. The role of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in the myeloid cell differentiation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1989;191(3):214–220. doi: 10.3181/00379727-191-42911.
- Walker V.P., Modlin R.L. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.* 2009;65:106–113. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819dba91.
- Pigarova E.A., Pleshcheev A.V., Dzeranova L.K. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya = Immunology.* 2015;36(1):62–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vitamina-d-na-immunnyu-sistemu/viewer>.
- Vanherwegen A.-S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1061–1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
- Priest B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502.
- Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
- Bartosik-Psujek H., Psujek M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(2):113–122. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0015.
- Lee Y.H., Bae S.-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):827–833. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049238>.
- Rak K., Bronkowska M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus-A Narrative Review. *Molecules.* 2019;24(1):53. doi: 10.3390/molecules24010053.
- Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemi Endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84.
- Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
- Gröber U., Spitz J., Reichrath J., Kisters K., Holick M.F. Vitamin D. update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(3):331–347. doi: 10.4161/derm.26738.
- Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M. (eds.) *Vitamin D. Volume 2: Health, Disease and Therapeutics.* 4th ed. Imprint: Academic Press; 2017. 1266 p.
- Misra M., Pacaud D., Petryk A., Collett-Solberg P.F., Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398–417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.
- Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya. The “cut-off point” of vitamin D: a method of suppressing excessive secretion of PTH. *Ozhrenie i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2019;16(3):88–93. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41514150>.
- Baroncelli G.I., Bertelloni S., Ceccarelli C., Amato V., Saggese G. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. *Acta Paediatr.* 2000;89(5):513–518. doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb00329.x.
- Cooper C., Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C. Chapter 40 – Consequences of perinatal vitamin D deficiency on later bone health. In: *Vitamin D.* 4th ed. Elsevier Inc.; 2018. Vol. 1, pp. 709–730. doi: 10.1016/B978-0-12-809965-0.00040-9.
- Eremkina A.K., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Mirnaya S.S. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcome. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(10):115–127. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890104-127.

Информация об авторе:

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н., и.о. директора Института высшего и дополнительного профессионального образования, доцент кафедры эндокринологии, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: kpigarova@gmail.com

Information about the author:

Ekaterina A. Pigarova, Dr. of Sci. (Med.), Acting Director of the Institute of Higher and Further Professional Education, Associate Professor of Department of Endocrinology, Lead Researcher of Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Endocrinology”; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: kpigarova@gmail.com

Стратегия повышения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями

А.И. Сафина, ORCID: 0000-0002-3261-1143, e-mail: safina_asia@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36

Резюме

Острые респираторные инфекции – наиболее часто встречающаяся в практической работе врача-педиатра проблема, особенно у детей раннего возраста: в возрасте 1–2 лет – 112 981,86 на 100 тыс. населения и 3–6 лет – 106 996,16 на 100 тыс. населения. Современные особенности этиологии респираторных инфекций у детей – это ассоциации возбудителей, среди которых респираторные вирусы, герпес-вирусы, бактериальные возбудители, что создает дополнительные сложности лечения. С одной стороны, лечение острых респираторных инфекций – задача не такая сложная, но в то же время она очень часто бывает неэффективна, приходится назначать дополнительные препараты, что приводит к полипрагмазии и потенциальному риску побочных эффектов. Согласно статистике, число препаратов, принимаемых при ОРВИ, в 70% случаев достигает трех и более наименований, что вызывает риск лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений. Так, прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов, прием пяти увеличивает частоту таких эффектов до 50%, а при приеме 10 препаратов этот показатель достигает 100% случаев. Современной стратегией повышения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями является использование лекарственных гомеопатических препаратов, поскольку они обладают комплексным действием (противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и др.), взаимно усиливают и дополняют друг друга при комбинировании препаратов и оказывают максимальный терапевтический эффект при минимизации лекарственной нагрузки. По данным метаанализа 29 клинических исследований на 5 062 пациентах с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей, использование комплексных гомеопатических препаратов продемонстрировало положительный результат в пользу гомеопатии: в 6 из 7 РКИ как минимум эквивалентность с обычным лечением, а в 8 из 16 плацебо-контролируемых исследований – с преимуществом гомеопатии.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, вирусы, дети, полипрагмазия, гомеопатия

Для цитирования: Сафина А.И. Стратегия повышения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2020;(18):22–28. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-22-28.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Strategy for improving the quality of treatment for children with acute respiratory infections

Asiya I. Safina, ORCID: 0000-0002-3261-1143, e-mail: safina_asia@mail.ru

Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Acute respiratory infections are the most common problem in the paediatric practice, especially in young children: 112,981.86 per 100,000 population at the age of 1–2 years and 106,996.16 per 100,000 population at the age of 3–6 years. Modern features of the etiology of respiratory infections in children are represented by associations of pathogens, among which are respiratory viruses, herpes viruses, bacterial pathogens, which makes additional problems in the treatment. On the one hand, the treatment of acute respiratory infections is not such a difficult problem, yet at the same time it is very often ineffective, and a pediatrician has to prescribe additional medications, which leads to polypharmacy and a potential risk of side effects. According to statistics, the number of drugs to be administered to treat ARVI reaches three or more INNs in 70% of cases, which involves the risk of drug-drug interactions and adverse events. For example, administration of two drugs leads to drug-drug interactions in 6% of patients, administration of five drugs increases the frequency of such effects up to 50%, and if a patient administers 10 drugs, this indicator reaches 100% of cases. A modern strategy for improving the quality of treatment of children with acute respiratory infections is to use homeopathic medicines, since they have a complex effect (antiviral, anti-inflammatory, immunomodulatory, etc.), mutually reinforce and complement each other if they are given in combination, and have the maximum therapeutic effect while minimizing the drug load. According to the results of the meta-analysis of 29 clinical studies in 5,062 patients with acute upper respiratory infections, the administration of complex homeopathic medicines has demonstrated a positive result in favour of homeopathy: 6 of 7 RCTs showed that the homeopathic treatment was at least equivalent to the conventional treatment, and 8 of 16 placebo-controlled studies showed advantage of homeopathy.

Keywords: acute respiratory infections, viruses, children, polypharmacy, homeopathy

For citation: Safina A.I. Strategy for improving the quality of treatment for children with acute respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):22–28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-22-28.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции у детей – актуальная проблема детского возраста: на долю гриппа и простудных заболеваний приходится до 90–95% всей инфекционной патологии у детей. По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г.», самое большое количество случаев заболеваний острыми респираторными инфекциями приходится на детей до 17 лет, их доля составляет 71,7%. Чаще ОРИ болеют дети в возрасте 1–2 лет – 112 981,86 на 100 тыс. населения и 3–6 лет – 106 996,16 на 100 тыс. населения¹. Острые респираторные инфекции являются основной причиной заболеваемости и смертности детей от периода новорожденности до 5-летнего возраста. По данным систематического анализа ВОЗ, в 2010 г. в мире отмечалось примерно 12 млн эпизодов тяжелого и 3 млн эпизодов очень тяжелого поражения нижних дыхательных путей у детей, которые привели к их госпитализации. Острые инфекции дыхательных путей являются причиной ~25% всех смертей у детей в возрасте до пяти лет (исключая новорожденных), 90% которых вызваны пневмонией [1]. В 2019–2020 гг. новая коронавирусная инфекция также сопровождается тяжелым/очень тяжелым поражением легких (пневмонии, острый респираторный дистресс-синдром) и высоким уровнем смертности.

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ. ТАК ЛИ ВСЕ ОДНОЗНАЧНО?

Подавляющее большинство инфекций верхних дыхательных путей вызывается вирусами. На сегодняшний день > 200 вирусов являются причиной развития ОРВИ, среди них основное место занимают риновирусы, вирусы парагриппа, коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы Коксаки и метапневмовирус человека – на их долю приходится самое большое число случаев. В редких случаях причиной заболевания становятся бактериальные инфекции [2, 3].

Однако исследования последних лет с использованием современных методов ПЦР-диагностики заставляют нас по-новому взглянуть на этиологию респираторных инфекций. Современная этиология респираторных инфекций – не всегда 1 возбудитель, это могут быть и микст-инфекции как респираторных вирусов, так и респираторных вирусов и герпес-вирусов с последующим присоединением бактериальной инфекции. Так, исследования, проведенные в Китае в 2009–2014 гг., показали, что только у 51% была моновирусная инфекция, чаще риновирусная (23%) и респираторно-синцитиально-вирусная инфекция (РСВ) (22,7%). Микст-инфекции в виде вирусно-вирусных (14%) или вирусно-бактериальных (9%) ассоциаций, среди вирусно-бактериальных чаще встречалось

сочетание РСВ с *S. pneumoniae* (11,5%). При этом у детей до 1 года чаще встречались вирусные микст-инфекции, чем у детей более старшего возраста [4].

Нет различий в клинической картине у детей с моно-вирусной или микст-вирусной этиологией! Клиническая специфичность респираторных вирусов не доказана. Единственное, что отмечают исследователи, это более высокая лихорадка и интоксикация.

Кроме этого, в этиологии рекуррентных респираторных инфекций у детей большая роль принадлежит герпес-вирусным инфекциям. Так, например, рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет в 75% случаев ассоциированы с герпес-вирусной инфекцией, у детей от 3 до 6 лет в 16% – со стрептококковой, в 10% – с микоплазменной и в 4% – с хламидийной инфекциями и сопровождаются патологической пролиферацией лимфоидной ткани у 84% детей от 3 до 6 лет с обильным ростом условно-патогенных бактериальных возбудителей у половины пациентов [5].

Анализируя информацию, можно сделать вывод:

- >200 вирусов являются причиной развития ОРВИ, а специфическая противовирусная терапия и иммунопрофилактика имеются только в отношении вирусов гриппа.
- Сегодня все чаще в различных комбинациях регистрируются микст-инфекции (2–4 вируса одновременно): от 10,2 до 69,79%.
- У 20–30% детей с РРИ сохраняется персистенция вирусов в период клинического выздоровления: аденовирусы, герпес-вирусы.
- В 5–10% случаев имеет место развитие бактериальных или вирусно-бактериальных респираторных инфекций вследствие изменения микробиоты респираторного тракта, нарушения мукозальной защиты (мукоцилиарный клиренс, MALT) и суперинфицирования бактериальными патогенами.

ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ У ДЕТЕЙ

Вопросы совершенствования терапии острых респираторных инфекций – актуальная проблема современной практической медицины. По статистике, число препаратов, принимаемых при ОРВИ, в 70% случаев достигает трех и более наименований, что вызывает риск лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений. Так, прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов, прием пяти увеличивает частоту таких эффектов до 50%, а при приеме 10 препаратов этот показатель достигает 100% случаев [4].

Назначение противовирусных препаратов в лечении ОРВИ чаще запаздывает, кроме того, к ним может сформироваться устойчивость, которая снижает эффективность терапии. Так, по данным зарубежных авторов, частота развития резистентности вирусов на ингибиторы нейраминидазы амантадин и ремантадин – до 30% [6], осельтамивир – до 4% у взрослых [7] и до 18% у детей [8].

Несмотря на то что острые респираторные инфекции чаще имеют вирусную этиологию, очень часто и необоснованно в лечении ОРИ назначаются антибактериальные

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145.

препараты. Примерно 28% всех ежегодных расходов на лекарства в США приходится на лечение простуды и гриппа, из-них 55% приходится на антибиотики. Отмечается неоправданно высокое (до 70% и выше) назначение врачами первичного звена антибактериальных препаратов. Так, в США в 2004–2008 гг. ≈23% посещений педиатра привели к выписке рецептов на антибиотики. Другое исследование установило, что количество ежегодных рецептов на антимикробные препараты для лечения ОРВИ составляло 221 на 1000 детского населения, но только в 50% случаев они были действительно показаны [9, 10].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что неоправданно высокое применение антибиотиков при ОРВИ повышает резистентность возбудителей и снижает активность мукозального иммунитета респираторного тракта. У ряда детей раннее применение антибиотиков при ОРВИ повышает риск развития астмы: метаанализ 8 исследований показал, что применение антибиотиков вдвое повышает относительный риск (ОР 2,05) бронхиальной астмы [11].

Существующая на сегодня проблема полипрагмазии и формирования антибиотикорезистентности у пациентов с ОРВИ диктует необходимость изменения подходов к лечению с использованием эффективных препаратов, не вызывающих развитие осложнений и нежелательных явлений. В первую очередь это касается т. н. альтернативной медицины, которая включает в себя клиническую гомеопатию и фитотерапию. Именно эта стратегия декларируется ВОЗ как перспектива развития в области народной медицины на 2014–2023 гг. Основное стратегическое направление инициативы ВОЗ: признание роли и потенциала альтернативной медицины странами – участниками ВОЗ в качестве неотъемлемой части национальных систем здравоохранения [12].

Подводя итог вышесказанного, акцентируем внимание на следующих аспектах:

- Полипрагмазия: в лечении ОРВИ очень часто используется одновременно большое количество препаратов, что увеличивает число побочных эффектов лечения.
- Резистентность к противовирусным препаратам.
- Необоснованная антибактериальная терапия, которая влечет целый ряд побочных эффектов самого лечения (влияние на микробиоту респираторного тракта и рост числа РПИ, повышение риска развития аллергических заболеваний/бронхиальной астмы, рост резистентности бактериальных возбудителей инфекции и др.).
- Необходимость использования в лечении ОРВИ у детей альтернативной медицины (гомеопатия, фитотерапия).

КЛИНИЧЕСКАЯ ГОМЕОПАТИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Использование комплексных гомеопатических препаратов, как показал метаанализ 29 клинических исследований на 5 062 пациентах с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей, продемонстрировало положительный результат в пользу гомеопатии: в 6 из 7 РКИ

как минимум эквивалентность с обычным лечением, а в 8 из 16 плацебо-контролируемых исследований – с преимуществом гомеопатии [13, 14].

Метаанализ эффективности гомеопатического лечения ОРВИ и частоты использования антибиотиков (2018 г.), включивший 9 РКИ и 8 когортных исследований, показал, что результаты гомеопатического лечения были положительными с более быстрым разрешением симптомов заболевания и способствовали снижению частоты использования антибиотиков [15].

В национальном исследовании, проведенном во Франции у пациентов с ОРВИ (74% – острый ринофарингит), была проанализирована частота использования симптоматической и антибактериальной терапии, а также эффективности лечения в 3 группах пациентов: 1-я группа – получали только лекарственные препараты, 2-я группа – комбинация лекарства + гомеопатия и 3-я группа – только гомеопатическое лечение. Было показано, что у пациентов, получавших гомеопатическое лечение, реже возникала потребность в использовании антибиотиков (в 2,2 раза), антипиретиков и противовоспалительных препаратов (в 1,9 раза). При этом не было найдено различий у пациентов, получавших только гомеопатическое лечение или в комбинации с лекарственной терапией [16].

Использование гомеопатии полезно с точки зрения общественного здравоохранения. Самые последние опубликованные данные показывают, что 2,2% взрослых США и 1,8% детей используют гомеопатию. Чаще всего гомеопатическое лечение используется при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей и фибромиалгиях. Последние проведенные исследования, которые оценивали затраты, связанные с гомеопатическим лечением, его безопасностью, свидетельствуют о потенциальной пользе гомеопатии для общественного здравоохранения, особенно для лечения инфекций верхних дыхательных путей. Использование гомеопатии уменьшало использование лекарственных средств, которые имеют побочные эффекты, и приводило к экономии в связи с потерей трудоспособности [17].

Почему гомеопатия:

- Использование гомеопатических препаратов в лечении ОРВИ у детей эффективно и безопасно.
- Помогает сократить использование других лекарственных препаратов и антибиотиков.
- Снижает риск возникновения нежелательных явлений и побочных эффектов (препараты лишены побочных и нежелательных эффектов, токсического действия; не создают фармакологической нагрузки на органы детоксикации и выведения).
- Имеет большую доказательную базу клинического применения, подтверждающую эффективность метода.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ГОМЕОПАТИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Клинический пример 1

Ребенок 5 мес., первый день заболевания: температура до 38 °С, умеренные слизистые выделения из

носа, капризничает, снижение аппетита. Ребенок доношенный, находится на грудном вскармливании, заболел первый раз. Диагноз «ОРВИ, ринофарингит (по клинике – риновирусная инфекция)». Назначения: поить теплой водой в течение дня, перед кормлением закапывать солевой раствор в нос по 2–3 капли в каждую ноздрю и отсасывать слизь после закапывания. Гомеопатический препарат в гранулах (оциллококцинум) по 1 дозе 2 раза в день (растворяя в небольшом количестве воды и давать с ложечки или с помощью бутылочки с соской) 3 дня. При лихорадке $> 38^{\circ}\text{C}$ – парацетамол (ректальные свечи). На 2-й день заболевания: воду пьет, аппетит несколько снижен. Температура ночью до $38,3^{\circ}\text{C}$. Состояние ближе к удовлетворительному, умеренные слизистые выделения, подкашливает. В зеве умеренная гиперемия дужек, мягкого неба. Раздражение кожи вокруг ротовой полости, слюнотечение, набухание десен. Дыхание проводится по всем полям, свободное, ЧД – 32/мин, аускультативных изменений в легких нет. Лечение продолжено. Лихорадка держалась в течение 3 дней от начала лечения. Усилился кашель. С 3-го дня назначен комплексный гомеопатический сироп по 5 мл 2 раза в день (состав: Pulsatilla (пульсатилла), Rumex crispus (румекс криспус), Bryonia (бриония), Ipeca (ипека), Spongia tosta (спонгия тоста), Sticta pulmonaria (стикта пульмонария), Antimonium tartaricum (антимониум тартарикум), Myocarde (миокардэ), Coccus cacti (коккус какти), Drosera (дрозера)). На 6-й день – положительная динамика: температура нормальная, уменьшились кашель и насморк. На 10-й день от начала лечения жалоб нет, ребенок здоров.

Клинический пример 2

Ребенок 6 лет, второй день заболевания: состояние средней тяжести, температура $38,5^{\circ}\text{C}$. Нарушение носового дыхания: выраженная заложенность носа (дышит ртом), густые слизистые выделения из носа, сухой кашель, гиперемия склер. В зеве гиперемия миндалин, задней стенки глотки, назальный «затек», умеренная реакция лимфоузлов. Дыхание проводится по всем полям, аускультативных изменений в легких нет.

Диагноз «ОРВИ. Ринофарингит, аденоидит (по клинике – аденовирусная инфекция)».

Назначения: режим, диета, теплое питье, оциллококцинум по две дозы 2 раза в день, при лихорадке $> 38^{\circ}\text{C}$ – парацетамол. Назальный спрей с морской водой 3 раза в день, коризалия по 1 табл. каждый час (не более 12 табл.) в первый день, 2–5 дней по 1 табл. каждые 2 ч.

На 3-й день заболевания присоединяется осиплость голоса, болезненные ощущения, першение в горле, кашель. Диагноз: тот же + вирусный ларингит. Назначен гомеопатический препарат комплексного действия (гомеовокс) по 2 табл. каждый час в первый день, в последующем по 2 табл. 5 раз в день. На фоне лечения на 7-й день отмечается положительная динамика. На 10-й день от начала лечения – жалоб нет, ребенок здоров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ

Комплексный гомеопатический лекарственный препарат (оциллококцинум) для лечения гриппа и ОРВИ, зарегистрированный в России, выпускается в виде гранул, содержащих активные вещества *Anas barbariae* limum, *hepatic et cordis extractum* в разведении 200 K, в качестве вспомогательных веществ используются сахароза и лактоза. Существующая база исследований свидетельствует об уровне доказательности В1. Эффективность этого препарата доказана в многочисленных исследованиях в России и за рубежом [18–24]. В Кокрановском обзоре, посвященном анализу клинических исследований использования оциллококцинума в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, делается вывод о том, что оциллококцинум улучшает состояние больного через 48 ч от начала по сравнению с плацебо, уменьшая выраженность симптомов заболевания в 1,86 раза (95%; 1,27–2,73; $p = 0,001$) [25]. Препарат способствует быстрому купированию симптомов ОРВИ и гриппа через 48 ч от начала заболевания (в 3 раза быстрее) и сокращает длительность заболевания, оказывает иммуномодулирующее действие: повышает IgA и IL-4 (в 13 раз), ФИ (в 4 раза), продукцию ИНФ- α и ИНФ- γ (в 2,6 раза) – и противовоспалительный эффект: уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α), повышает продукцию противовоспалительных цитокинов (IL-10 в 3 раза). Кроме этого, снижает риск развития осложнений ОРВИ, частоту использования жаропонижающих и антибактериальных препаратов (АБТ в 2,9 раза), эффективен в профилактике рекуррентных инфекций (≥ 2 раз снижает частоту рецидивирования). Не имеет возрастных ограничений, может быть использован с рождения. А проведенные исследования демонстрируют его эффективность и безопасность, возможность сочетанного использования с другими препаратами в лечении ОРВИ.

Другой комплексный гомеопатический лекарственный препарат в форме сиропа (стодаль), который применяли для лечения кашля у детей, разрешен с рождения и эффективен с первых дней заболевания [26–28]. Препарат оказывает комплексное действие: противовоспалительное, отхаркивающее, противомикробное, на 7-й день лечения кашель купируется у большинства пациентов (97%), снижает выраженность ночного кашля, что приводит к нормализации сна у детей. Имеет хорошую переносимость, нежелательных явлений при приеме препарата в многочисленных исследованиях не продемонстрировано.

Комплексный гомеопатический лекарственный препарат для лечения ринита (коризалия), который также назначали ребенку, разрешен с 1,5 лет. Состав препарата: *Kalium Bichromicum* (калий двуххромовокислый), *Pulsatilla* (прострел луговой), *Allium* (лук репчатый), *Sabadilla* (американская чемерица), *Belladonna* (красавка), *Gelsemium* (жасмин), эти компоненты позволяют применять препарат для лечения как инфекционного, так и аллергического ринита. Эффективность и безопас-

ность препарата доказана многочисленными клиническими исследованиями [29–34]. Его преимущества: к 3-му дню применения существенно уменьшаются проявления острого ринита (ринорея, назальная обструкция, чиханье), что подтверждается улучшением риноскопической картины; его применение позволяет отказаться от деконгестантов уже к 3–4-му дню лечения, что позволяет избежать медикаментозного ринита, снизить риск побочных эффектов и сохранить слизистую носа. Препарат включен в федеральные клинические рекомендации «Острый риносинусит» 2017 г.; методические рекомендации «РАДАР: аллергический ринит у детей», подготовленные Педиатрическим респираторным обществом, Ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов [35].

Также в схемах лечения использовали гомеопатический препарат комплексного действия (гомеовокс), который показан к применению при различных нарушениях голоса и может использоваться при воспалительной патологии гортани любой этиологии с 6 лет [36]. Состав препарата: *Aconitum napellus* (аконитум напеллус), *Arum triphyllum* (арум трифиллум), *Ferrum phosphoricum* (феррум фосфорикум), *Calendula officinalis* (календула официналис), *Spongia tosta* (спонгия тоста), *Belladonna* (белладонна), *Mercurius solubilis* (меркуриус солюбилис), *Hepar sulphur* (гепар сульфур), *Kalium bichromicum* (калиум бихромикум), *Populus candicans* (популюс кандиканс), *Bryonia* (бриония). Благодаря комплексному действию

природных компонентов (противовоспалительному и муколитическому) препарат способствует улучшению качества голоса с первых дней терапии, ускоряет выздоровление и восстанавливает голос к 7-му дню терапии при дисфониях различной этиологии [37–39]. Препарат включен в различные актуальные регламентирующие документы, в т. ч. в клинические рекомендации МЗ РФ «Острый тонзиллофарингит» [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современной стратегией повышения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями является использование лекарственных гомеопатических препаратов, поскольку они обладают комплексным действием (противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и др.), взаимно усиливают и дополняют друг друга при комбинировании препаратов и оказывают максимальный терапевтический эффект при минимизации лекарственной нагрузки [41]. Использование комплексной гомеопатической терапии способствует более быстрому выздоровлению от острых респираторных инфекций, профилактике рекуррентных респираторных инфекций, снижает частоту бактериальных осложнений и использования антибактериальных препаратов.



Поступила / Received 15.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2020
Принята в печать / Accepted 18.08.2020

Список литературы

- Hawke K., van Driel M.L., Buffington B.J., McGuire T.M., King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD005974. doi: 10.1002/14651858.CD005974.pub5.
- Meneghetti A. *Upper Respiratory Tract Infection*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>.
- Khomich A., Kochetkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses*. 2018;10(8):392. doi: 10.3390/v10080392.
- Chen J., Hu P., Zhou T., Zheng T., Zhou L., Jiang C., Pei X. Epidemiology and Clinical Characteristics of Acute Respiratory Tract Infections Among Hospitalized Infants and Young Children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
- Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;62(2):72–77. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77.
- Harper S.A., Fukuda K., Uyeki T.M., Cox N.J., Bridges C.B. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-6):1–40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163927>.
- Gubareva L.V., Kaiser L., Matrosovich M.N., Soo-Hoo Y., Hayden F.G. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis*. 2001;183(4):523–531. doi: 10.1086/318537.
- Moscona A. Oseltamivir resistance – disabling our influenza defenses. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2633–2636. doi: 10.1056/NEJMp058291.
- Fleming-Dutra K.E., Hersh A.L., Shapiro D.J., Bartoces M., Enns E.A., File T.M. Jr. et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864–1873. doi: 10.1001/jama.2016.4151.
- Bell I.R., Boyer N.N. Homeopathic medications as clinical alternatives for symptomatic care of acute otitis media and upper respiratory infections in children. *Glob Adv Health Med*. 2013;2(1):32–43. doi: 10.7453/gahmj.2013.2.1.007.
- Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895–906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003.
- WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023. 76 p. Available at: https://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/ru.
- Bergemann S.M., Bornheoft G., Bloch D., Vogt-Frank C., Righetti M., Thurneysen A. Clinical studies on the effectiveness of homeopathy for URTI/A (Upper Respiratory Tract Infections and Allergic Reactions). *Homeopathy in Healthcare – Effectiveness, Appropriateness, Safety, Costs*. Berlin, 2011. doi: 10.1007/978-3-642-20638-2_10.
- Bornheoft G., Wolf U., von Ammon K., Righetti M., Maxion-Bergemann S., Baumgartner S. et al. Effectiveness, Safety and Cost-Effectiveness of Homeopathy in General Practice – Summarized Health Technology Assessment. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(Suppl. 2):19–29. doi: 10.1159/000093586.
- Fixsen A. Homeopathy in the Age of Antimicrobial Resistance: Is It a Viable Treatment for Upper Respiratory Tract Infections? *Homeopathy*. 2018;107(2):99–114. doi: 10.1055/s-0037-1621745.
- Grimaldi-Bensouda L., Be'gaud B., Rossignol M., Avouac B., Lert F., Rouillon F. et al. Management of Upper Respiratory Tract Infections by Different Medical Practices, Including Homeopathy, and Consumption of Antibiotics in Primary Care: The EPI3 Cohort Study in France 2007–2008. *PLoS One*. 2014;9(3):e89990. doi: 10.1371/journal.pone.0089990.
- Dossett M.L., Yeh G.Y. Homeopathy Use in the USA and Implications for Public Health: a review. *Homeopathy*. 2018;107(1):3–9. doi: 10.1055/s-0037-1609016.
- Генне Н.А., Крылова Н.А., Елисеева Т.И., Тюрина Е.Н., Яблокова Е.А. Возможности раннего начала лечения ОРВИ у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(5):103–107. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/732>.
- Mathie R.T., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscilloccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD001957. doi: 10.1002/14651858.CD001957.pub6.
- Danno K., Cognet-Dementhon B., Thevenard G., Duru G., Allaert F.A., Bordet M.F. Management of the early symptoms of influenza-like ill-

- nesses and ear, nose and throat (ENT) disorders by pharmacists. *Homeopathy*. 2014;103(4):239–249. doi: 10.1016/j.homp.2014.04.001.
21. Siqueira C.M., Motta P.D., Cardoso T.N., de Paula Coelho C., Popi A.F., Couceiro J.N. et al. Homeopathic treatments modify inflammation but not behavioral response to influenza antigen challenge in BALB/c mice. *Homeopathy*. 2016;105(3):257–264. doi: 10.1016/j.homp.2016.04.002.
 22. Селькова Е.П., Лапицкая Е.С., Оганесян А.С., Федорова И.М., Лопатина Т.К., Топтыгина А.П. и др. Изучение клинко-эпидемиологической эффективности препарата Оциллококцинум в отношении гриппа и ОРВИ. *Инфекционные болезни*. 2012;10(3):83–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17956596>.
 23. Siqueira C.M., Homsani F., da Veiga V.F., Lyrio C., Mattos S.R. et al. Homeopathic medicines for prevention of influenza and acute respiratory tract infections in children: blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2016;105(1):71–77. doi: 10.1016/j.homp.2015.02.006.
 24. Van Haselen R., Thinesse-Mallwitz M., Maidannyk V., Buskin S.L., Weber S., Keller T. et al. The Effectiveness and Safety of a Homeopathic Medicinal Product in Pediatric Upper Respiratory Tract Infections With Fever: A Randomized Controlled Trial. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794X16654851. doi: 10.1177/2333794X16654851.
 25. Mathie R.T., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscillocoquinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD001957. doi: 10.1002/14651858.CD001957.pub6.
 26. Селькова Е.П., Лапицкая А.С., Гудова Н.В., Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В. Тактика лечения непродуктивного кашля у детей при заболеваниях респираторного тракта вирусной этиологии. *Лечащий врач*. 2013;(8). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435792>.
 27. Braman S.S. Postinfectious Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1S):138–146. Available at: 10.1378/chest.129.1_suppl.138S.
 28. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(Suppl. 1):1–24. Available at: https://thorax.bmj.com/content/61/suppl_1/1.
 29. Tenne H.A., Фарбер И.М., Озерская И.В., Малявина У.С., Малышев В.С., Бухаров Д.Г. Использование препарата Коризалия у детей с острым инфекционным и персистирующим аллергическим ринитом. *Доктор.ру*. 2017;(4):54–60. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/761/10.pdf>.
 30. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. О роли комплексных гомеопатических препаратов в симптоматической терапии ОРВИ у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;(2):38–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20292754>.
 31. Радциг Е.Ю. Возрастные особенности течения и лечения ринита у детей грудного и раннего возраста. *РМЖ*. 2011;(22):1391. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Osobennosti_techeniya_i_lecheniya_ostrogo_rinita_u_detey_grudnogo_i_rannego_vozrasta.
 32. Радциг Е.Ю. Современные комплексные гомеопатические препараты для профилактики и лечения острых респираторных инфекций и гриппа у детей. *Педиатрия*. 2013;92(2):120–126. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19394044>.
 33. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Ревякина В.А., Карнеева О.В., Гаращенко М.В. Возможности гомеопатической терапии в лечении инфекционных и аллергических ринитов у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(6):45–51. doi: 10.20953/1817-7646-2016-6-45-51.
 34. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Острый ринит: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2017;(8):18–23. doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-18-23.
 35. Ревякина В.А., Дайхес Н.А., Tenne H.A., Аблевич М.М., Абдрахманова С.О., Астафьева Н.Г. и др. РАДАР. *Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините*. М.: Оригинал-макет; 2015. 80 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/029_2015.pdf.
 36. Радциг Е.Ю. Нарушения голоса у детей и подростков и их лечение гомеопатическим препаратом Гомеовокс. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009;88(6):130–136. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=302§ion=2541>.
 37. Радциг Е.Ю. Дисфония: причины, способы коррекции и влияние различных групп лекарственных веществ на качество голоса. *Фарматека*. 2014;(11). Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/article/article/29834>.
 38. Bogomil'skii M.R., Radtsig E.Yu. Laryngitis in children: specific features of its course and treatment. *Вестник отоларингологии*. 2009;(1):45–49. (На англ. яз.)
 39. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В. Нарушения голоса в различные периоды его становления: причины и алгоритм ведения пациентов. *РМЖ*. 2016;(4):217–220. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Narusheniya_golosa_v_razlichnye_periody_egostanovleniya_prichiny_i_algoritm_vedeniya_pacientov.
 40. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Казанова А.В., Максимова Е.А. *Острый тонзиллофарингит: клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: <https://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.
 41. Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Радциг Е.Ю., Ким И.А. *Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей*. М.; СПб.: Полифарм Групп; 2017. 36 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35406694>.

References

1. Hawke K., van Driel M.L., Buffington B.J., McGuire T.M., King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD005974. doi: 10.1002/14651858.CD005974.pub5.
2. Meneghetti A. *Upper Respiratory Tract Infection*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>.
3. Khomich A., Kochetkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses*. 2018;10(8):392. doi: 10.3390/v10080392.
4. Chen J., Hu P., Zhou T., Zheng T., Zhou L., Jiang C., Pei X. Epidemiology and Clinical Characteristics of Acute Respiratory Tract Infections Among Hospitalized Infants and Young Children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
5. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imanyitov E.N. The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(2):72–77. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77.
6. Harper S.A., Fukuda K., Uyeki T.M., Cox N.J., Bridges C.B. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-6):1–40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163927>.
7. Gubareva L.V., Kaiser L., Matrosovich M.N., Soo-Hoo Y., Hayden F.G. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis*. 2001;183(4):523–531. doi: 10.1086/318537.
8. Moscona A. Oseltamivir resistance – disabling our influenza defenses. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2633–2636. doi: 10.1056/NEJMp058291.
9. Fleming-Dutra K.E., Hersh A.L., Shapiro D.J., Bartoces M., Enns E.A., File T.M. Jr. et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864–1873. doi: 10.1001/jama.2016.4151.
10. Bell I.R., Boyer N.N. Homeopathic medications as clinical alternatives for symptomatic care of acute otitis media and upper respiratory infections in children. *Glob Adv Health Med*. 2013;2(1):32–43. doi: 10.7453/gahmj.2013.2.1.007.
11. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895–906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003.
12. WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023. 76 p. Available at: https://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/ru.
13. Bergemann S.M., Bornheoft G., Bloch D., Vogt-Frank C., Righetti M., Thurneysen A. Clinical studies on the effectiveness of homeopathy for URTI/A (Upper Respiratory Tract Infections and Allergic Reactions). *Homeopathy in Healthcare – Effectiveness, Appropriateness, Safety, Costs*. Berlin, 2011. doi: 10.1007/978-3-642-20638-2_10.
14. Bornheoft G., Wolf U., von Ammon K., Righetti M., Maxis-Bergemann S., Baumgartner S. et al. Effectiveness, Safety and Cost-Effectiveness of Homeopathy in General Practice – Summarized Health Technology Assessment. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(Suppl. 2):19–29. doi: 10.1159/000093586.
15. Fixsen A. Homeopathy in the Age of Antimicrobial Resistance: Is It a Viable Treatment for Upper Respiratory Tract Infections? *Homeopathy*. 2018;107(2):99–114. doi: 10.1055/s-0037-1621745.
16. Grimaldi-Bensouda L., Be'gaud B., Rossignol M., Avouac B., Lert F., Rouillon F. et al. Management of Upper Respiratory Tract Infections by Different Medical Practices, Including Homeopathy, and Consumption of Antibiotics in Primary Care: The EPI3 Cohort Study in France 2007–2008. *PLoS One*. 2014;9(3):e89990. doi: 10.1371/journal.pone.0089990.
17. Dossett M.L., Yeh G.Y. Homeopathy Use in the USA and Implications for Public Health: a review. *Homeopathy*. 2018;107(1):3–9. doi: 10.1055/s-0037-1609016.
18. Geppé N.A., Krylova N.A., Eliseeva T.I., Tyurina E.N., Yablokova E.A. Opportunities of early treatment of acute respiratory viral infection in

- children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(5):103–107. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/732/685>.
19. Mathie R.T., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscillococcinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD001957. doi: 10.1002/14651858.CD001957.pub6.
 20. Danno K., Cognet-Dementhon B., Thevenard G., Duru G., Allaert F.A., Bordet M.F. Management of the early symptoms of influenza-like illnesses and ear, nose and throat (ENT) disorders by pharmacists. *Homeopathy*. 2014;103(4):239–249. doi: 10.1016/j.homp.2014.04.001.
 21. Siqueira C.M., Motta P.D., Cardoso T.N., de Paula Coelho C., Popi A.F., Couceiro J.N. et al. Homeopathic treatments modify inflammation but not behavioral response to influenza antigen challenge in BALB/c mice. *Homeopathy*. 2016;105(3):257–264. doi: 10.1016/j.homp.2016.04.002.
 22. Selkova E.P., Lapitskaya E.S., Oganesyan A.S., Fedorova I.M., Lopatina T.K., Toptygina A.P. et al. A study of the clinical and epidemiologic effectiveness of a homeopathic drug with influenza and ARVI. *Infektsionnye bolezni = Infection Diseases*. 2012;10(3):83–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17956596>.
 23. Siqueira C.M., Homsani F., da Veiga V.F., Lyrio C., Mattos H., Passos S.R. et al. Homeopathic medicines for prevention of influenza and acute respiratory tract infections in children: blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2016;105(1):71–77. doi: 10.1016/j.homp.2015.02.006.
 24. Van Haselen R., Thinesse-Mallwitz M., Maidannyk V., Buskin S.L., Weber S., Keller T. et al. The Effectiveness and Safety of a Homeopathic Medicinal Product in Pediatric Upper Respiratory Tract Infections With Fever: A Randomized Controlled Trial. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794X16654851. doi: 10.1177/2333794X16654851.
 25. Mathie R.T., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscillococcinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD001957. doi: 10.1002/14651858.CD001957.pub6.
 26. Selkova E.P., Lapitskaya A.C., Gudova N.V., Radtsig E.Yu., Ermilova N.V. Strategy of non-productive cough treatment in children, in respiratory tract pathology of viral aetiology. *Lechaschiy vrach*. 2013;(8). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435792>.
 27. Braman S.S. Postinfectious Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(15):138–146. Available at: 10.1378/chest.129.1_suppl.138S.
 28. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(Suppl. 1):1–24. Available at: https://thorax.bmj.com/content/61/suppl_1/1.
 29. Geppe N.A., Farber I.M., Ozyorskaya I.V., Malyavina U.S., Malyshev V.S., Bukharov D.G. The Use of Coryzalia in Children with Acute Infectious or Persistent Allergic Rhinitis. *Doktor.ru = Doctor.Ru*. 2017;(4):54–60. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/761/10.pdf>.
 30. Karpova E.P., Tulupov D.A. Role of homeopathic complex medications in symptomatic therapy of ARVI in children. *Detskaya otorinolaringologiya = Pediatric otorhinolaryngology*. 2013;(2):38–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20292754>.
 31. Radtsig E.Yu. Age peculiarities of the course and treatment of rhinitis in infants and young children. *RMZH = RMJ*. 2011;(22):1391. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Osobennosti_techeniya_i_lecheniya_ostrogo_rinita_u_detey_grudnogo_i_rannego_vozrasta/
 32. Radtsig E.Yu. Modern homeopathic complex medications for the prevention and treatment of acute respiratory infections and influenza in children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2013;92(2):120–126. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19394044>.
 33. Garashchenko T.I., Il'enko L.I., Revyakina V.A., Karneeva O.V., Garashchenko M.V. Possibilities of homeopathic therapy in treatment of infectious and allergic rhinitis in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(6):45–51. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2016-6-45-51.
 34. Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Acute rhinitis: new therapeutic possibilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(8):18–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-18-23.
 35. Revyakina V.A., Daykhes N.A., Geppe N.A., Ablevich M.M., Abdrakhmanov S.O., Astafeva N.G. et al. RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm for paediatric allergic rhinitis. Moscow: Original-maket; 2015. 80 p. (In Russ.) Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/029_2015.pdf.
 36. Radtsig E.Yu. Voice disorders in children and adolescents and their treatment with Homeovox homeopathic medicine. *Pediatriya = Pediatrics*. 2009;88(6):130–136. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=302§ion=2541>.
 37. Radtsig E.Yu. Dysphonia: causes, methods for correction, and effects of different groups of drugs on the voice quality. *Farmateka = Pharmateca*. 2014;(11). (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/29834>.
 38. Bogomil'skii M.R., Radtsig E.Yu. Laryngitis in children: specific features of its course and treatment. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2009;(1):45–49.
 39. Radtsig E.Yu., Ermilova N.V. Voice disorders in different periods of its training: causes and algorithm for patient management. *RMZH = RMJ*. 2016;(4):217–220. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Narusheniya_golosa_v_razlichnye_periody_ego_stanovleniya_prichiny_i_algoritmy_vedeniya_pacientov/
 40. Polyakov D.P., Karneeva O.V., Ryazantsev S.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Kazanova A.V., Maksimova E.A. *Acute tonsillopharyngitis: clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.
 41. Karneeva O.V., Ryazantsev S.V., Radtsig E.Yu., Kim I.A. *Therapeutic potentials of clinical homeopathy in the complex therapy of acute inflammatory upper airway diseases*. Moscow; Saint Petersburg: Poliforum Grupp; 2017. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35406694>.

Информация об авторе:

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: safina_asia@mail.ru

Information about the author:

Asiya I. Safina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Paediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: safina_asia@mail.ru

Риски и контроль бронхиальной астмы у детей в условиях пандемии COVID-19

В условиях пандемии COVID-19 особое внимание стоит уделить пациентам с хроническими заболеваниями, и у нас появилось много вопросов о дополнительных рисках для детей, больных бронхиальной астмой. Мы попросили ответить на эти вопросы **Юрия Леонидовича Мизерницкого**, заслуженного работника здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессора, заведующего отделом пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководителя Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава России.

Risks and control of bronchial asthma in children in conditions of COVID-19 pandemic

Due to the COVID-19 pandemic, special attention should be paid to patients with chronic diseases, and we have many questions about the additional risks for children with bronchial asthma. We asked for an answer to these questions from **Yuriy Mizernitskiy**, Honoured Worker of Healthcare of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology of the Scientific-Research Clinical Institute of Pediatrics named after academician Yu.E. Veltishchev of the RNRMU named after N.I. Pirogov of the Russian Ministry of Health, Head of the Children's Scientific-Practical Pulmonology Centre of the Russian Ministry of Health.

– Уважаемый Юрий Леонидович, в условиях пандемии COVID-19 попадают ли дети с бронхиальной астмой в зону повышенного риска заболевания и развития возможных осложнений?

– Безусловно, отсутствие контроля заболевания подвергает организм повышенному риску внедрения респираторной инфекции, в т. ч. коронавирусной, что провоцирует обострение болезни.

– Какие меры для обеспечения лучшего контроля заболевания следует предпринимать пациентам с бронхиальной астмой в условиях повышенной нагрузки на систему здравоохранения?

– Бронхиальная астма – это хроническое заболевание, требующее постоянного контроля, тем более если речь идет о детях. Больные дети регулярно наблюдаются у специалистов, родители имеют предписанные индивидуальные планы действий на случай обострения заболевания, обучены средствам индивидуального контроля своего состояния (пикфлоуметрия, АСТ-тест), во многих случаях имеют возможность непосредственного обращения на выделенную телефонную линию (астма-телефон). Все это позволяет не терять контроля над заболеванием даже в условиях повышенной нагрузки на систему здравоохранения, как происходит сегодня при пандемии COVID-19.



Юрий Леонидович Мизерницкий

– Разработаны ли рекомендации по контролю бронхиальной астмы в условиях пандемии COVID-19? Если нет, то какого алгоритма необходимо придерживаться?

– Специально утвержденных рекомендаций на данный случай нет. Однако в период повышенной заболеваемости, в период пандемии, нужно руководствоваться общими принципами ведения пациентов с бронхиальной астмой. Самое главное – необходимо обеспечить по возможности полный стойкий контроль заболевания и, если необходимо, своевременно увеличивать объем базисной терапии для предотвращения обострения. Кроме этого, надо уделять внимание доступным способам

профилактики острых респираторно-вирусных инфекций: организации режима дня, полноценному сну, потреблению пищевых продуктов, богатых белками, витаминами и минеральными веществами, витаминизированным добавкам, физической активности, закаливанию. Своевременная специфическая профилактика путем вакцинации от гриппа также важна.

– Как распознать симптомы ухудшения бронхиальной астмы и усилить терапию?

– Для этого полезно использовать вышеперечисленные средства индивидуального контроля состояния: пикфлоуметрию, АСТ-тест. Эти средства помогут пациентам оце-

нить, насколько им удастся контролировать свое заболевание. Также необходимо вести дневник и при возникновении настораживающих изменений консультироваться с наблюдающим пациента врачом, который сможет провести корректировку лечения.

– Юрий Леонидович, чаще всего причинами возникновения приступов бронхиальной астмы является аллергическая реакция. Какова роль лейкотриенов в формировании симптомов этого заболевания у детей?

– Лейкотриены являются очень активными медиаторами иммунной системы и вызывают бронхоспазм в 1000 раз сильнее, чем гистамин. Они образуются в организме из жирнокислотных остатков клеточных мембран, разрушающихся в ходе аллергической реакции. Рецепторы к цистеиниловым лейкотриенам (образующимся из арахидоновой кислоты) имеются практически на всех клетках организма, принимающих участие в реализации воспалительной реакции, что и обуславливает столь многообразные и массивные патофизиологические проявления. Ученых давно интересовала возможность управления процессами синтеза лейкотриенов в организме. Однако ингибиторы 5-липоксигеназы проявляли гепатотоксичность, большинство других путей воздействия оказались по тем или иным причинам также непригодными. И наиболее успешным оказалось блокирование цистеиниловых рецепторов на клетках путем применения антилейкотриенового препарата монтелукаста. Этот путь оказался наиболее результативным и безопасным, вследствие чего нашел широкое распространение в медицинской практике.

– Какова роль монтелукаста в комплексном лечении и контроле состояния ребенка с бронхиальной астмой?

– Антилейкотриеновые препараты нашли широкое внедрение в качестве средств дополнительной терапии, а при легких формах – и в качестве монотерапии бронхиальной астмы у детей начиная с 2-летнего возраста. Их применяют в качестве базисной терапии курсами не менее 3 мес. Специальными показаниями для применения монтелукаста являются аспириновая триада, бронхиальная астма, обострения которой провоцируются холодом или физической нагрузкой, а также при сочетании заболевания с аллергическим ринитом. Важно отме-

тить, что одним из показаний для применения монтелукаста является лечение бронхиальной астмы, провоцируемой острыми респираторными инфекциями! Это обуславливает особую востребованность данного препарата в схемах базисной терапии у детей раннего и дошкольного возраста, когда в период расширения социальных контактов они наиболее часто подвергаются заражению респираторными вирусами. В случаях недостаточного контроля бронхиальной астмы добавление в схемы комбинированной базисной терапии монтелукаста более предпочтительно, чем увеличение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов.

– Как снизить риск вирус-индуцированных обострений бронхиальной астмы у детей в сезон ОРВИ?

– Во-первых, необходимо использовать все возможности медикаментозной и немедикаментозной профилактики ОРВИ, повышения резистентности организма. Во-вторых, целесообразно разумное ограничение контактов и использование средств индивидуальной защиты. В-третьих, надо обеспечить хороший контроль бронхиальной астмы, при необходимости увеличить объем базисной терапии.

– Как переносится монтелукаст (Сингуляр®) маленькими пациентами?

– Имеющийся богатый международный опыт длительного применения, в т. ч. и наш собственный опыт широкого применения оригинального монтелукаста у детей с 2 до 5 лет в дозировке 4 мг и в возрасте с 6 до 14 лет в дозировке 5 мг с бронхиальной астмой, свидетельствует о его клинической эффективности, безопасности и хорошей переносимости. Положительный эффект монтелукаста при бронхиальной астме проявляется уже в первые сутки приема, а длительное (до 80 нед.) его применение у детей не вызывало тахифилаксии и роста частоты побочных эффектов. Кроме этого, возможность перорального применения препарата в форме жевательных таблеток 1 раз в сутки независимо от приема пищи обеспечивает его привлекательность среди пациентов. Препарат занимает достойное место в современных схемах лечения.



Беседовала Юлия Чередниченко

Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей

Т.И. Гаращенко^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Е.П. Селькова³, ORCID: 0000-0002-8534-8932, e-mail: selkova.e@mail.ru

О.В. Карнеева^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5721-1699, e-mail: karneeva@yandex.ru

М.В. Гаращенко⁴, e-mail: mv.garashenko@zdrav.pskov.ru

А.С. Оганесян³, ORCID: 0000-0002-9038-3687, e-mail: arpinka85@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

⁴ Комитет по здравоохранению Псковской области; 180001, Россия, Псков, ул. Некрасова, д. 23

Резюме

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции относятся к числу наиболее массовых инфекционных заболеваний, на их долю ежегодно приходится до 90–95% в структуре регистрируемой инфекционной заболеваемости. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый взрослый человек в среднем в год болеет два раза респираторными инфекциями, школьник – три раза, ребенок дошкольного возраста – шесть раз. В настоящее время среди данной группы инфекций только грипп является управляемым ежегодной иммунопрофилактикой. По результатам многочисленных исследований установлено, что при своевременной вакцинации можно предотвратить заболевание гриппом у 80–90% детей и взрослых. Также надо отметить, что у привитых болезнь протекает в более легкой форме и без осложнений. Следовательно, специфическая иммунопрофилактика против гриппа является наиболее эффективным средством защиты восприимчивого организма, способствуя снижению циркуляции вирусов гриппа среди популяции, что позволяет рекомендовать ее для широких слоев населения. Однако большая часть вирусов, относящихся к группе ОРВИ, не поддается специфической иммунопрофилактике, поэтому необходимо применение неспецифических средств профилактики инфекций, вызванных респираторными вирусами. В последние годы наметилась тенденция к широкому использованию средств природного происхождения, к которым относятся комплексные препараты биорегуляционной медицины. Этот подход опирается на понятие комплексности заболеваний и направлен на устранение тех нарушений регуляции в биологических сетях, которые лежат в основе заболеваний. Целью биорегуляционной медицины является улучшить исход лечения для пациента за счет поддержания способности его организма к ауторегуляции. Препараты, относящиеся к биорегуляционной медицине, обладают противовирусным, иммуномодулирующим и цитопротективным действием. У данной группы препаратов практически отсутствуют побочные эффекты и токсическое действие, они не создают фармакологической нагрузки на органы детоксикации и выведения, поэтому могут быть рекомендованы среди детского населения. К данной группе средств относятся препараты Энгистол®, Эуфорбиум композитум®, которые используются при ринитах, синуситах и риносинуситах, Гирель®, применяемый в качестве симптоматического средства при острых респираторно-вирусных инфекциях, в т. ч. гриппе.

В статье представлены данные по эффективному применению в комплексной терапии и профилактике респираторных вирусных инфекций препаратов биорегуляционной медицины.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, грипп, профилактика, лечение

Для цитирования: Гаращенко Т.И., Селькова Е.П., Карнеева О.В., Гаращенко М.В., Оганесян А.С. Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет.* 2020;(18):32–41. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-32-41.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bioregulatory therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children

Tatiana I. Garashchenko^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Eugenia P. Selkova³, ORCID: 0000-0002-8534-8932, e-mail: selkova.e@mail.ru

Olga V. Karneeva^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5721-1699, e-mail: karneeva@yandex.ru

Marina V. Garashchenko⁴, e-mail: mv.garashenko@zdrav.pskov.ru

Arpine S. Oganessian³, ORCID: 0000-0002-9038-3687, e-mail: arpinka85@mail.ru

¹ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Gabrichevsky research institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia

⁴ Healthcare Committee of the Pskov Region; 23, Nekrasov St., Pskov, 180001, Russia

Abstract

Influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) are among the most widespread infectious diseases, accounting for up to 90–95% annually in the structure of the registered infectious morbidity. According to the World Health Organization (WHO), every adult on average a year suffers from respiratory infections 2 times, a schoolchild – 3 times, a preschool child – 6 times. Currently, among this group of infections, only influenza is controlled by annual immunoprophylaxis. According to the results of numerous studies, it has been found that with timely vaccination, flu can be prevented in 80–90% of children and adults. It should also be noted that in the vaccinated, the disease proceeds in a milder form and without complications. Therefore, specific immunoprophylaxis against influenza is the most effective means of protecting a susceptible organism, helping to reduce the circulation of influenza viruses among the population, which makes it possible to recommend it for the general population. However, most of the viruses belonging to the ARVI group do not lend themselves to specific immunoprophylaxis, therefore, it is necessary to use non-specific means of preventing infections caused by respiratory viruses. In recent years, there has been a tendency for the widespread use of natural products, which include complex preparations of bioregulatory medicine. This approach is based on the concept of the complexity of diseases and is aimed at eliminating those dysregulation in biological networks that underlie diseases. The goal of bioregulatory medicine is to improve patient outcomes by maintaining the body's ability to self-regulate. Drugs related to bioregulatory medicine have antiviral, immunomodulatory and cytoprotective effects. This group of drugs has practically no side effects and toxic effects, they do not create a pharmacological load on the organs of detoxification and excretion, therefore they can be recommended among the child population. This group of funds includes the drug Engystol®; Euphorbium compositum®, which is used for rhinitis, sinusitis and rhinosinusitis; Girel®, used as a symptomatic remedy for ARVI, including influenza.

The article presents data on the effective use of bioregulatory medicine in the complex therapy and prevention of respiratory viral infections.

Keywords: acute respiratory viral infection, flu, prevention, therapy

For citation: Garashchenko T.I., Selkova E.P., Karneeva O.V., Garashchenko M.V., Oganessian A.S. Bioregulatory therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):32–41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-32-41.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, по своей социальной значимости и экономическому ущербу, занимают лидирующее место среди всех болезней человека. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется до 10 млрд заболевших ОРВИ, а в России – от 27,3 до 41,2 млн человек, из них 40–60% – дети¹ [1–6]. Острые респираторные инфекции являются одними из наиболее частых заболеваний, с которыми дети обращаются к педиатру и госпитализируются в инфекционный стационар. Максимальная летальность от респираторных инфекций отмечается в раннем детском возрасте и у пожилых лиц. Каждый эпидемический подъем заболеваемости респираторных инфекций, особенно эпидемии гриппа, наносит существенный ущерб здоровью населения, а также экономике регионов и страны [6].

Высокий уровень заболеваемости ОРВИ обусловлен рядом факторов, таких как высокая восприимчивость, многообразие респираторных патогенов, воздушно-капельный путь передачи, высокий индекс контагиозности, а также формирование только типоспецифического постинфекционного иммунитета [7]. По данным исследований этиологической структуры ОРВИ, проведенных учеными из разных стран, установлено, что к наиболее распространенным возбудителям относятся риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы [8].

Наиболее опасными и этиологически значимыми возбудителями среди вирусов, наиболее часто поражающих респираторный тракт, являются вирусы гриппа, которые имеют ряд особенностей, стимулирующих здравоохранение всех стран мира консолидироваться в поисках новых средств профилактики и лечения. Такие особенности вируса, как изменчивость и способность к формированию устойчивости к применяемым средствам лечения и профилактики, обуславливают периодические подъемы заболеваемости, эпидемии и пандемии, характеризующиеся высокими показателями заболеваемости, тяжестью течения болезни и высокой летальностью среди всех групп населения.

Как известно, эпидемический процесс гриппа имеет ряд особенностей, одним из которых является выраженный сезонный характер заболеваемости. Середина осени, как правило, характеризуется подъемом заболеваемости респираторных инфекций разной этиологии в большинстве регионов РФ, что может быть связано с началом учебного года и возвращением из отпусков взрослого населения. Пик заболеваемости обычно приходится на ноябрь–декабрь. Однако надо отметить, что появление нового вируса гриппа сопровождается развитием эпидемического процесса в любое время года.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

В декабре 2019 г. в Китае, а именно в г. Ухань, произошла вспышка новой коронавирусной инфекции. 11 февраля 2020 г. специалисты ВОЗ дали официальное название инфекционному заболеванию, вызванному последним из открытых вирусов семейства коронавирусов – Coronavirus

¹ Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2017–2018 гг. и подготовке к эпидсезону 2018–2019 гг.

disease – 2019 (COVID-19). Вспышка COVID-19 переросла в пандемию, охватившую многие страны мира. По последним данным, сегодня в мире выявлено около 34 млн случаев заражения коронавирусом.

К наиболее типичным симптомам COVID-19 относятся повышение температуры тела, сухой кашель, слабость и быстрая утомляемость. Также могут быть мышечные, суставные и головные боли, потеря вкусовых ощущений или обоняния, заложенность носа, конъюнктивит, боль в горле, диарея, сыпь и изменение цвета кожи на пальцах рук и ног. Как правило, эти симптомы развиваются постепенно и носят слабовыраженный характер. У некоторых инфицированных лиц болезнь сопровождается очень легкими симптомами. Большинство заболевших выздоравливают спонтанно без необходимости в госпитализации. Примерно в одном из пяти случаев заболевание COVID-19 протекает в тяжелой форме с развитием дыхательной недостаточности. У пожилых людей, а также лиц с сопутствующими заболеваниями, например гипертонией, заболеваниями сердца или легких, диабетом или раком, вероятность тяжелого течения заболевания выше².

На сегодняшний день во всем мире подтверждено 40 251 950 случаев заболевания. Из них подтверждена 1 116 131 смерть.

Согласно официальным данным, дети болеют реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В Российской Федерации дети составляют 6–7% зарегистрированных случаев COVID-19.

ОПАСНОСТЬ ОРВИ И ГРИППА

Способность вирусов гриппа вызывать тяжелые, в т. ч. смертельные, случаи у людей известна давно, однако не все знают, что банальные ОРВИ могут также привести к летальному исходу. За последние годы регистрируется много случаев тяжелого течения и летальных исходов от различных ОРВИ (аденовирусного заболевания, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции), протекавших в виде как моно-, так и микст-инфекции [9].

После перенесенной вирусной инфекции синдром поствирусной астении регистрируется у 65% больных и может сохраняться 2–3 мес. Также надо отметить, что около 80% случаев обострения бронхиальной астмы (БА) и 20–60% хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) провоцируются острыми респираторными инфекциями [10]. С острыми инфекциями респираторного тракта также ассоциированы ежегодно 30–50% случаев внебольничных пневмоний [10].

Все вышеизложенное диктует необходимость оптимизации профилактики и лечения не только гриппа, но и других ОРВИ. Самым эффективным средством профилактики гриппа, по данным ВОЗ, является вакцинация, которая активно проводится сейчас в Российской Федерации [11]. Вакцинация снижает общий риск заболевания гриппом – как для вакцинированного человека, так и для окружающих его людей. Также вакцинация остается наиболее эффективной мерой профилактики тяжелых осложнений гриппа [12]. Однако для других респираторных патогенов иммунопрофилактика не разработана, используются только средства неспецифической защиты. Преимущественно вирусы, внедряясь через слизистую оболочку полости носа, из-за процесса репликации способны достигать значимых величин уже к десятому часу от начала вирусной атаки, разворачивая ведущую клиническую картину в виде ринита (острого вирусного риносинусита) или ринофарингита. В зависимости от вида вируса преобладает в одних случаях заложенность полости носа или ринорея (вирус гриппа, парагриппа, аденовирус, коронавирус, риновирус) [13]. Профилактика и терапия любого инфекционного заболевания должны быть направлены как на источник инфекции, механизм и путь передачи, так и на восприимчивый организм. Следовательно, для эффективной профилактики и лечения данных инфекционных заболеваний необходим комплексный подход: усиление защитных сил организма, воздействие на возбудителя заболевания, на условия внешней среды, благоприятствующие развитию инфекции и снижающие иммунитет человека.

БИОРЕГУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ОРВИ И ГРИППА

Полиэтиологичность респираторных патогенов требует применения препаратов, обладающих противовирусным действием в отношении широкого спектра РНК и ДНК-вирусов, как оболочечных, так и безоболочечных. Одним из перспективных направлений в этой области считается применение препаратов т. н. биорегуляционной терапии, действие которых направлено на активацию неспецифического иммунитета, подавление репликации некоторых вирусов и эффективность которых была доказана в ряде клинко-иммунологических исследований [14–16].

К таким препаратам относятся Энгистол®, Эуфорбиум композитум® и Гирель®. Цель лечения с использованием препарата Энгистол® состоит в активации и поддержке глубинных механизмов защиты организма, т. е. в укреплении естественной иммунной реакции в случаях вирусной инвазии, что смягчает симптомы и сокращает время выздоровления. Лабораторные исследования показали, что прием данного препарата стимулирует фагоцитарную активность человеческих гранулоцитов [17, 18], значительно увеличивает экспрессию вырабатывающих интерферон-γ Т-лимфоцитов, что, предположительно, вызывает иммунологическую стимуляцию благодаря активации Т-лимфоцитов [18–21]. Также имеются данные из клинических исследований, показавших связь приема

² Основные сведения о COVID-19. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

препарата со стимуляцией иммунной системы, в частности повышения фагоцитарной активности гранулоцитов человека и улучшения гуморальной реактивности [22, 23]. В ряде клинических исследований было показано противовирусное действие препарата: способность ингибировать репликацию вирусов (вирус гриппа А, РВЧ-14, ВПГ-1, аденовирус-5, РСВ), непосредственно взаимодействовать с вирусными частицами [24].

Многочисленные клинические исследования показывают хорошую переносимость и эффективность при антивирусной терапии и профилактике осложнений со стороны бронхолегочной системы (бронхит, астма, инфекции верхних дыхательных путей и т. д.), что связано с повышением потенциала защиты от вторичной инфекции [20, 25–28].

РОЛЬ ПРЕПАРАТА ЭНГИСТОЛ® В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

Согласно результатам исследований препарат Энгистол® увеличивает фагоцитарную активность человеческих гранулоцитов до 40% [17, 18], повышает выработку интерферона-γ Т-лимфоцитами [19], стимулирует секрецию интерферона 1-го типа в различных клеточных системах [24]. Наблюдается предположительная активация естественных клеток-киллеров и цитотоксических Т-клеток [19], стимулируется секреция лимфокинов с ингибирующим действием на образование супероксид-аниона в нейтрофилах [29], что уничтожает инфицированных вирусом клеток и опухолевых клеток [22, 23]. В ряде других клинических исследований *in vitro* показано, что Энгистол® также стимулирует гуморальный ответ [22, 23, 27, 29, 30].

Проведенные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали высокую клиническую эффективность препарата Энгистол® в профилактике гриппа и других ОРВИ, в терапии стероид-зависимой бронхиальной астмы, а также в лечении респираторно-синцитиально-ассоциированной инфекции у детей [20, 27, 28].

Энгистол® выпускается в таблетках плоскоцилиндрической формы с фаской, от белого до желтовато-белого цвета, без запаха. Применяется в комплексной терапии простудных заболеваний и гриппозных состояний (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) в качестве средства, активирующего неспецифические защитные механизмы организма. Препарат принимают по 1 таблетке 3 раза в сутки. Таблетку следует рассасывать под языком за 30 мин до еды или спустя 1 ч после приема пищи. При обострениях принимают по 1 таблетке каждые 15 мин на протяжении не более 2 ч. Курс лечения 2–3 нед. При необходимости курс лечения можно повторить. Применение препарата у детей от 3 лет возможно по назначению и под контролем врача. Препарат практически не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится. Возможны аллергические реакции. Основные противопоказания препарата Энгистол®: врожденная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы или галактозы, врожденная лактазная недостаточность (в связи с наличием в его составе лактозы),

возраст до 3 лет, а также повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Также надо отметить, что эффективность препарата Энгистол® повышается при проведении повторного профилактического курса.

При приеме данных лекарственных средств возможно временное обострение имеющихся симптомов (первичное ухудшение), в этом случае следует прервать прием препарата и проконсультироваться с врачом. При появлении побочных эффектов, не описанных в инструкции по медицинскому применению, следует сообщить об этом врачу.

ЭУФОРБИУМ КОМПОЗИТУМ® НАЗЕНТРОПФЕН С В ЛЕЧЕНИИ РИНОСИНУСИТА

Ринит – воспаление слизистой оболочки носа, часто встречающееся заболевание верхних дыхательных путей. Основными его проявлениями являются выделения из носа или его заложенность. Синусит – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух, которое вызывается вирусами, бактериями, грибами или провоцируется аллергическими процессами. При вирусной инфекции респираторного тракта, как правило, возникает одностороннее воспаление слизистой оболочки не только носа, но и околоносовых пазух – вирусные риносинуситы [31].

Согласно данным ВОЗ, дети первого года жизни переносят от 2 до 10 эпизодов риносинусита, в дошкольном – до 6 раз в год, в школьном – 5–6 случаев заболевания в год. Риносинусит – инфекционное воспаление слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, патофизиологические механизмы которого еще не до конца изучены.

Существует множество возможностей лечения риносинусита с применением как безрецептурных, так и рецептурных препаратов. К ним относятся иммунотерапия, антигистаминные препараты, кортикостероиды, деконгестанты, антихолинергические препараты, антагонисты лейкотриенов, кромоны [32].

Многие из традиционных методов лечения поддерживаются солидной доказательной базой, однако зачастую они эффективны лишь частично и связаны как с ограничениями к применению по возрасту и продолжительности использования, так и с риском возникновения нежелательных явлений и побочных эффектов. На сегодняшний день в арсенале врача-оториноларинголога имеется альтернатива традиционным лекарственным средствам в виде натуропатических препаратов, не имеющих ограничений по применению. Согласно последнему документу ЕРОС-2020 [32], в стартовой терапии острого вирусного риносинусита у детей и взрослых рекомендованы препараты природного происхождения, подтвердившие свою высокую эффективность в исследованиях с высоким уровнем доказательности как противовоспалительные, противовирусные средства.

Одним из таких средств природного происхождения является препарат Эуфорбиум композитум® Назентропфен С, который применяется при ринитах (инфек-

ционный и аллергический), синуситах (острый и хронический) и рекомендован у пациентов всех возрастных групп начиная с 4 лет [33–40]. В исследованиях M. Weiser и R. Gottwald [34] у 249 детей с острыми и обострением хронических риносинуситов в возрасте до 12 лет был применен препарат Эуфорбиум композитум® – у 30% детей самостоятельно, у 70% совместно с сопутствующей терапией курсом в 2 нед. В сроки 1–3 дня у 43% наблюдалось значительное улучшение, в целом через 7 дней отличные и хорошие результаты были получены у 83% детей. Дети, получавшие исключительно комплексный препарат Эуфорбиум композитум®, показали результаты, сопоставимые с использованием комплексной терапии, было подчеркнуто, что Эуфорбиум композитум® представляет собой эффективную терапевтическую альтернативу при ринитах и хроническом риносинусите у детей. Согласно клиническим исследованиям, препарат безопасен, хорошо переносится, не вызывает привыкания, используется для длительного лечения и может применяться в комбинации с другими лекарственными средствами [33–40]. В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании с участием 283 детей (в возрасте 2–6 лет) было показано, что 97% врачей и 96% родителей сообщили об очень хорошей или хорошей переносимости [40]. При рините и синусите Эуфорбиум композитум® оказывает терапевтический эффект, сопоставимый с таковым у ксилометазолина, и, согласно оценке пациентов, переносится лучше [37]. В многоцентровом открытом нерандомизированном активно контролируемом групповом исследовании (в котором 34% пациентов в группе Эуфорбиум композитум® были в возрасте < 11 лет) переносимость была хорошей для обоих видов терапии (n = 739). В группе Эуфорбиум композитум® большинство оценивали свое лечение как очень хорошее (87,9%) и хорошее (11,9%) в сравнении с ксилометазолином (77,3 и 22,1% соответственно), это различие было статистически достоверным (p < 0,0001) [37]. Данные биорегуляторные препараты не ограничены короткими сроками применения, в отличие от деконгестантов не вызывают медикаментозного ринита, более того, могут применяться для их лечения.

Многочисленные исследования *in vitro* продемонстрировали противовирусную активность препарата Эуфорбиум композитум® в отношении патогенов, вызывающих часто встречающиеся вирусные инфекции верхних дыхательных путей, таких как риносинцитиальный вирус, вирус простого герпеса 1-го типа, вирус парагриппа 2-го типа [41–43]. Противовирусная активность препарата Эуфорбиум композитум® в отношении РС-вируса, вируса простого герпеса 1-го типа и вируса гриппа А была исследована методом анализа снижения числа вирусных бляшек в *in vitro*-исследовании. В качестве положительного контроля исследования использовались амантадин, рибавирин, ацикловир.

Штамм РС-вируса, вирус гриппа типа А были выделены из секрета носа и носоглотки, вирус простого герпеса 1-го типа был выделен из жидкостей после полоскания глотки.

В разведении 1:16 Эуфорбиум композитум® в значительной мере подавлял вирусную пролиферацию РС-вируса. Наблюдалось снижение числа вирусных бляшек на 35%. В разведении 1:8 препарат продемонстрировал эквивалентное противовирусное действие в отношении вируса простого герпеса в сравнении с 2,5 мг/мл ацикловира. В обоих случаях количество бляшек HSV1 было снижено на 30%. Такие эффекты против вирусов герпеса открывают дополнительные возможности для лечения как острых, так и хронических заболеваний ротоносоглотки [43]. Также исследования показали, что компоненты препарата Эуфорбиум композитум® влияют как на стимулирующие, так и на ингибирующие медиаторы иммунной системы [44]. Мы, используя препарат у пациентов с полипозом носа после хирургического лечения, у которых при ПЦР со слизистой носа был выделен вирус герпеса 1-го типа, получили положительные результаты у 67%³. Таким образом, препарат поддерживает функцию слизистой оболочки носа благодаря своему противовирусному и противовоспалительному действию, приводя к лучшей сопротивляемости вирусным инфекциям и лучшему восстановлению после них.

Многокомпонентный биорегуляторный препарат Эуфорбиум композитум® выпускается в виде назального спрея по 20 мл во флаконах коричневого стекла (соответствует гидролитическому классу III) с дозатором-распылителем из полипропилена и защитным колпачком из полипропилена с контролем первого вскрытия. Это прозрачная или слабоопалесцирующая, бесцветная или светло-желтая жидкость без запаха. Детям от 4 до 6 лет необходимо осторожно впрыскивать по 1 дозе 3–4 раза в день. У детей в возрасте от 6 до 12 лет, а также у лиц старше 12 лет и взрослых препарат применяется в виде впрыскиваний по 1–2 дозы в каждую ноздрю 3–5 раз в день. К противопоказаниям для применения препарата относятся повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата и детский возраст до 4 лет в связи с недостаточностью клинических данных. Также с осторожностью нужно использовать препарат у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в связи с наличием активного компонента, содержащего йод.

При приеме препарата возможны аллергические реакции. В редких случаях возможно повышенное слюноотделение после применения препарата. В очень редких случаях возможно возникновение бронхоспазма у пациентов с предрасположенностью к астме. При их развитии необходимо прекратить применение препарата и проконсультироваться с врачом.

ГИРЕЛЬ® В ЛЕЧЕНИИ ОРВИ И ГРИППА

Еще одним препаратом из группы биорегуляторной медицины является гомеопатическое средство Гирель®, которое применяется в качестве симптоматического

³ Гарашенко Т.И. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 49 с.

средства при острых респираторных вирусных инфекциях, в т. ч. гриппе (головная боль, повышение температуры, потеря аппетита, слабость). Препарат представляет собой круглые таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской, белого или желтовато-белого цвета, иногда с желтыми или черными вкраплениями, без запаха.

У детей старше 12 лет и взрослых используется по 1 таблетке 3 раза в день, у детей в возрасте от 6 до 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в день. Таблетку следует держать во рту до полного рассасывания. При остром начале заболевания препарат принимают по 1 таблетке каждые полчаса или час, но не более 12 таблеток в день – для взрослых и детей старше 12 лет и не более 8 таблеток в день для детей от 6 до 12 лет. Если в течение 6 ч с момента начала приема препарата не происходит улучшения состояния больного, то необходимо обратиться к врачу.

Основными противопоказаниями к использованию препарата Гирель являются повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 6 лет в связи с недостаточностью клинических данных, а также недостаточность лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

При приеме препарата Гирель® возможны аллергические реакции. При обнаружении побочных эффектов, в т. ч. не описанных в инструкции, следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

В ряде клинических исследований *in vitro* показано, что препарат Гирель® влияет на репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов человека методом редукции бляшек и реакции гемагглютинации. Препарат эффективно ингибирует пролиферацию вирусов герпеса 1-го типа, аденовирусов С (серотип 5), человеческого респираторно-синцитиального вируса, человеческого риновируса В (серотип 14), вируса гриппа А, человеческого вируса парагриппа 3, вируса Коксаки серотипа А9 [45].

Согласно результатам многоцентрового проспективного когортного исследования среди пациентов с острыми инфекциями верхних дыхательных путей при сравнении эффективности препарата Гирель® и традиционной терапии (преимущественно парацетамола) через 4 дня от начала терапии симптомы полностью были купированы у 77% пациентов, получавших только Гирель®, по сравнению с 49% в контрольной группе [46].

Препарат Гирель® является настолько же эффективным, как и традиционная терапия, но дает более быстрые результаты (через 2 дня исчезают симптомы по сравнению с 5,5 дня в контрольной группе). Отмечено снижение выраженности симптомов менее чем через 4 дня после начала терапии у большего числа пациентов группы Гирель® по сравнению с классической терапией (64,6% против 31,5%) [47].

Показана очень хорошая переносимость препарата у 89,8% при лечении препаратом Гирель® по сравнению с 38,8% при классической терапии, а приверженность к терапии в группе Гирель® достоверно выше – 76,7% по сравнению с 49,1% в группе классической терапии [47].

Таким образом, можно сделать вывод, что препарат Гирель® эффективен в терапии инфекций верхних дыхатель-

ных путей, обладает доказанным противовирусным эффектом, стимулирует иммунную систему, действует быстро и направленно, хорошо переносится больными [45, 48–51].

ОБСУЖДЕНИЕ

Альтернативу иммунопрофилактике составляют химиопрепараты со специфическим и неспецифическим противовирусным действием. Арсенал этих препаратов весьма обширен. Тем не менее радикальных средств нет до сих пор. Ситуацию осложняет наблюдающаяся в последние годы резистентность респираторных вирусов к химиопрепаратам, причинами которой считаются генетическая изменчивость вирусов, нерациональная фармакотерапия, проводимая без учета фармакодинамики и фармакокинетики препаратов.

Одним из перспективных направлений неспецифической профилактики не только гриппа, но и ОРВИ является разработка и внедрение биорегуляционных препаратов⁴. Они практически не имеют противопоказаний и могут применяться почти у всех групп населения. Это особенно важно для беременных женщин, грудных детей, лиц с наличием сопутствующей соматической патологии. Достоинством данных групп средств является хорошая переносимость и отсутствие привыкания. Они могут применяться в течение длительного времени с высокой или нарастающей (натуропатические средства) эффективностью. Большинство комплексных препаратов биорегуляционной терапии, созданных для лечения респираторных заболеваний, прошли клинические исследования и эпидемиологические наблюдения в соответствии с международными и российскими требованиями доказательной медицины, изучались в институтах вирусологии (НИИ гриппа СЗО РАМН, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского и др.), что позволило им войти в клинические рекомендации по профилактике гриппа и ОРВИ [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка стратегии и тактики снижения заболеваемости гриппом и ОРВИ за счет включения неспецифических лекарственных средств, в т. ч. биорегуляционных препаратов, является на сегодняшний день актуальной задачей. Как было показано, биорегуляционные препараты имеют высокий профиль безопасности и доказанную эффективность действия, что делает обоснованным их применение как в течение всего периода эпидемического неблагополучия, так и на фоне терапии сопутствующих заболеваний практически у всех групп населения.



Поступила / Received 05.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2020
Принята в печать / Accepted 18.10.2020

⁴ Гаращенко М.В. Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 23 с.

- Анготоева И.Б. Острые респираторные инфекции. Взгляд отоларинголога. *Медицинский совет*. 2013;(4-2):16–23. doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-2-16-23.
- Соловьев М.Ю., Ковалев Е.В., Ненадская С.А., Кадыкова Л.Е. Эпидемиологические особенности гриппа и ОРВИ в сезон 2009–2010 гг., меры профилактики на территории Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2011;(1):7–8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-osobennosti-grippa-i-orvi-v-sezon-2009-2010-gg-mery-profilaktiki-na-territorii-rostovskoy-oblasti>.
- Холодова И.Н., Сырцева Т.Н., Холодов Д.И. Профилактика и лечение ОРВИ – комплексный подход. *Медицинский совет*. 2019;(2):61–67. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-61-67.
- Ершов Ф.И. Рациональная фармакотерапия гриппа и ОРВИ. *Фармацевтический вестник*. 2003;35(312).
- Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Agitation with and without Fever in Children. Results of postmarketing clinical study. *Biomed Med*. 1999;28(6):308–312. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/36%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Agitation%20with%20and%20without%20F.pdf>.
- Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. 144 с. Режим доступа: <https://piratebooks.ru/threads/ostrie-respiratornie-virusnie-infekcii-sovremennye-vizovi-protivovirusnyy-otvet-immunoprofilaktika-i-immunoterapiya.250209>.
- Гепне Н.А., Малахов А.Б. (ред.). *Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей*. М.; 2012. 47 с.
- Mahony J.B. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):716–747. doi: 10.1128/CMR.00037-07.
- Бургасова О.А., Краева Л.А., Петрова И.С., Келли Е.И. Случай тяжелого течения смешанной респираторно-вирусной инфекции (грипп А (H1N1) + RS-вирусная), осложненной внебольничной пневмонией, вызванной *Streptococcus equi*. *Инфекционные болезни*. 2015;13(1):71–74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23405273>.
- Beale J., Jayaraman A., Jackson D.J., Macintyre J.D.R., Edwards M.R., Walton R.P. et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Trans Med*. 2014;6(256):256ra134. doi: 10.1126/scitranslmed.3009124.
- Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. (ред.). *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 496 с.
- Madjid M., Curkendall S., Blumentals W.A. Influence of Oseltamivir Treatment on the Risk of Stroke after Influenza Infection. *Cardiology*. 2009;113(2):98–107. doi: 10.1159/000172796.
- Gwaltney J.M. Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(6):1209–1223. doi: 10.1093/clinids/23.6.1209.
- Гарашенко Т.И., Гарашенко М.В., Мезенцева М.В. Клинико-иммунологическое обоснование гомеопатических препаратов в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ. *PMJ*. 2005;(21):1432. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Klinikoimmunologicheskoe-obosnovanie_gomeopaticheskikh-preparatov_v_profilaktike_i_lechenii_grippa_i_ORVI.
- Гарашенко Т.И., Мезенцева М.В., Ильенко Л.И., Гарашенко М.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения Афлубина в профилактике и лечении вирусных заболеваний респираторного тракта у детей. *Детские инфекции*. 2005;4(3):49–53. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskoe-obosnovanie-primeneniya-afлубина-v-profilaktike-i-lechenii-virusnyh-zabolevaniy-respiratornogo-trakta-u>.
- Еропкин М.Ю., Гудкова Т.М., Даниленко Д.М., Коновалова Н.И., Григорьева В.И., Смирнова Т.С. и др. Пандемический грипп 2009 г. в России: происхождение, антигенные, биологические свойства вируса и чувствительность к противовирусным препаратам. *PMJ*. 2010;(7):410. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Pandemicheskij_gripp_2009_g_v_Rossii_proishozhdenie_antigennye_biologicheskie_svoystva_virusa_i_chuvstvitelnost_k_protivovirusnym_preparatam/#ixzz6bVgNxCVy.
- Wagner H., Jurcic K., Doenicke A., Behrens N. Influence of homeopathic drug preparations on the phagocytosis capability of granulocytes. *Biol Ther*. 1986;X(2):43–49.
- Wagner H. Examination of the immune-stimulation effect of some plant homeopathic drugs. *Biol Ther*. 1986;IV(2):21–27. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Immune%20System/1%20-%20Examination%20of%20the%20Immune%20Stimulation%20Effect%20of%20some%20Pla.pdf>.
- Enbergs H. Effects of the homeopathic preparation Engystol® on interferon-g production by human T-lymphocytes. *Immunol Invest*. 2006;35(1):19–27. doi: 10.1080/08820130500496753.
- Torbicka E., Brzozowska-Binda A., Wilczynski J., Uzerowicz A. RSV Infections in Infants: Therapy with a Homeopathic Preparation. *Biomed Ther*. 1998;XVI(4):256–260. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/22%20-%20RSV%20Infections%20in%20Infants%20-%20Therapy%20with%20a%20Homeopathic%20.pdf>.
- Wronski S., Dannenmaier J., Schild S., Macke O., Müller L., Burmeister Y. et al. Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195822. doi: 10.1371/journal.pone.0195822.
- Denys A., Siewierska K. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases (II). Estimation of antihaemagglutinin and antineuraminidase antibody titre or influenza viruses A and B. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5(1):46–50. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Degenerative%20Diseases/21%20-%20Efficacy%20of%20Preoperative%20immunoprophylaxis%20in%20Patients%20with%20Neoplastic%20Diseases.pdf>.
- Siewierska K., Denys A. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases (I). *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5(1):39–45.
- Roeska K., Seilheimer B. Antiviral activity of Engystol® and Gripp-Heel®: an in-vitro assessment. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2010;8(6). doi: 10.1186/1476-8518-8-6.
- Herzberger G., Weiser M. Homeopathic Treatment of Infections of Various Origins: A Prospective Study. *Biomed Ther*. 1997;XV(4):123–127. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/94%20-%20Homeopathic%20Treatment%20of%20Infections%20of%20Various%20Origins.pdf>.
- Schmiedel V., Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: an observational study. *Explore*. 2006;2(2):109–114. doi: 10.1016/j.explore.2005.12.008.
- Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid-dependent bronchial asthma. *Biomed Ther*. 1997;XV(3):7074.
- Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu and common colds. *Biol Ther*. 1994;VII(4):249–253. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Colds%20and%20Flu/2%20-%20A%20Combination%20Injection%20Preparation%20as%20a%20Prophylactic%20fo.pdf>.
- Fimiani V., Cavallaro A., Ainis O., Bottari C. Immunomodulatory effect of the homeopathic drug Engystol-N on some activities of isolated human leukocytes and in whole blood. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2000;22(1):103–115. doi: 10.3109/08923970009016409.
- Wagner H., Jurcic K. Immunological studies of plant-extract combinations – invitro and invivo studies on the stimulation of phagocytosis. *Arzneimittel-Forschung*. 1991;41(2):1072–1076. (In German) Available at: <https://europepmc.org/article/med/1799388>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Рязанцев С.В. (ред.). *Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов: методические рекомендации*. СПб.: Полифорум Групп; 2014. 40 с.
- Zenner S., Metelmann H. Empirical data on therapy with a homeopathic nasal spray. *Hufeland J*. 1992. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/documents/clinical%20trials/Empirical%20Data%20on%20Nasal%20Spray.pdf>.
- Weiser M., Clasen B.P.E. Randomisierte plazebokontrollierte doppelblindsstudie zur untersuchung der klinischen wirksamkeit der homöopathischen euphorbium compositum-nasen-tropfen s bei chronischer sinusitis. *Forsch Komplementärmed*. 1994;1:251–259. doi: 10.1159/000209924.
- Sprenger F. The therapy of rhinitis. *Biol Ther*. 1989;7(3):60–63. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Hay%20Fever%20and%20Rhinitis/1%20-%20The%20Therapy%20of%20Rhinitis.pdf>.
- Connert W.D., Maiwald J. The therapy of rhinopathy: results of application of a biotherapeutic nasal spray. *Biol Ther*. 1991;9(4):182–192.
- Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. (In German). doi: 10.1159/000082934.

38. Raab V. Further therapy experience with Euphorbium compositum nasal drops (metered-dose spray without propellant gas) in the ENT specialist practice. *Biologische Medizin*. 1982;11(4):176–179. (In German).
39. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic treatment of chronic sinusitis: Results of a drug monitoring study with Euphorbium compositum S Drops. *Medicina Biológica*. 2000;13(3):84–87. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/27%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Chronic%20Sinusitis.pdf>.
40. Urlea-Schön I., Corgiolu M. Effectiveness and tolerability of Euphorbium compositum SN for the symptomatic treatment of rhinitis in children aged 2–6 years. *Eur J Integr Med*. 2009;1(4):236. doi: 10.1016/j.eujim.2009.08.026.
41. Glatthaar-Saalmüller B., Borner M., Weiser M. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. *Biologische Medizin*. 2002;31(4):194–195. (In German) Available at: https://www.researchgate.net/publication/289884844_Euphorbium_compositum_Viruses_of_upper_respiratory_tract_inhibited.
42. Glatthaar-Saalmüller B., Fallier-Becker P. Antiviral action of Euphorbium compositum and its components. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2001;8(4):207–212. doi: 10.1159/000057223.
43. Metelmann H., Glatthaar-Saalmüller B. Antiviral action of a homeopathic medication. *Biomed Ther*. 2000;18(1):160–164. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Clinical%20Trials/2%20-%20Antiviral%20Action%20of%20a%20Homeopathic%20Medication.pdf>.
44. Schmolz M., Metelmann H. Modulation of cytokine synthesis in human leukocytes by individual components of a combination homeopathic nasal spray. *Biologische Medizin*. 1998;155–158. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/documents/clinical%20trials/Modulation%20of%20Cytokine%20Synthesis.pdf>.
45. Glatthaar-Saalmüller B. In vitro evaluation of the antiviral effects of the homeopathic preparation Gripp-Heel® on selected respiratory viruses. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85(11):1084–1090. doi: 10.1139/Y07-100.
46. Maiwald L., Weinfurter T., Mau J., Connart W.D. Therapy of Common Cold with a Homeopathic Combination Preparation in Comparison with Acetylsalicylic Acid. A Controlled, Randomized Single-blind Study. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(4):578–582. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3041973>.
47. Rabe A., Weiser M., Klein P. Effectiveness and tolerability of a homeopathic remedy compared with conventional therapy for mild viral infections. *Int J Clin Pract*. 2004;58(9):827–832. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00150.x.
48. Weiser M., Gottwald R. Therapie von Grippe und grippalen Infekten mit einem Homöopathikum. *Natura Med*. 2000;15(1):15–18.
49. Gottwald R., Weiser M. Homöopathische Behandlung von grippalen Infekten bei Kindern. *Ärztzeitschrift für Natuheilverfahren*. 2000;41(6):346–351.
50. Rabe A. Symptomatische Behandlung akuter grippaler Infekte: Homöopathikum und konventionelle Therapie im Vergleich. *Der Allgemeinarzt*. 2003;25(20):1522–1523.
51. Wagner H., Juric K., Doentcka A., Rosenhuber E., Behrens N. Effect of homeopathic drugs on the phagocytic activity of human granulocytes. In vitro tests in a controlled single-blind study. *Arzneimittel-forschung*. 1986;36(9):1421–1425. (In German) Available at: <https://europepmc.org/article/med/3539129>.
52. Ильенко Л.И., Гарашченко Т.И. Неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ в эпидемический и межэпидемический периоды в организованных детских коллективах. Методические рекомендации. М.; 2007. 60 с.

References

1. Angotoyeva I.B. Acute respiratory infections: an otorhinolaryngologist's view. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;4(2):16–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-2-16-23.
2. Solov'ev M.Yu., Kovalev E.V., Nenadskaya S.A., Kadykova L.E. Epidemiological features of influenza and ARVI in the 2009–2010 season, preventive measures in the Rostov region. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia*. 2011;1(1):7–8. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-osobennosti-grippa-i-orvi-v-sezon-2009-2010-gg-mery-profilaktiki-na-territorii-rostovskoy-oblasti>.
3. Kholodova I.N., Syrieva T.N., Kholodov D.I. An integrated approach to the prevention and treatment of ARI. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;2(2):61–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-61-67.
4. Ershov F.I. Rational pharmacotherapy of influenza and ARVI. *Farmatsevticheskiy vestnik = Pharmaceutical Bulletin*. 2003;33(312). (In Russ.)
5. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Agitation with and without Fever in Children. Results of postmarketing clinical study. *Biomed Med*. 1999;28(6):308–312. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/36%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Agitation%20with%20and%20without%20F.pdf>.
6. Kalyuzhin O.V. *Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy*. Moscow: Medical news agency; 2014. 144 p. (In Russ.) Available at: <https://piratebooks.ru/threads/ostrie-respiratornie-virusnie-infekcii-sovremennye-vizovi-protivovirusnyy-otvet-immunoprofilaktika-i-immunoterapiya.250209>.
7. Geppe N.A., Malakhov A.B. (eds.). *An Integrated Approach to the Treatment and Prevention of Acute Respiratory Viral Infections in Children: A Practical Guide for Physicians*. Moscow; 2012. 47 p. (In Russ.)
8. Mahony J.B. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):716–747. doi: 10.1128/CMR.00037-07.
9. Burgasova O.A., Kraeva L.A., Petrova I.S., Kelly E.I. A Severe case of mixed respiratory viral infection (influenza A(H1N1) + Rs virus), complicated by community-acquired pneumonia caused by streptococcus equi. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2015;13(1):71–74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23405273>.
10. Beale J., Jayaraman A., Jackson D.J., Macintyre J.D.R., Edwards M.R., Walton R.P. et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Trans Med*. 2014;6(256):256ra134. doi: 10.1126/scitranslmed.3009124.
11. Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovskiy V.I. (eds.). *Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. 496 p. (In Russ.)
12. Madjid M., Kurekandall S., Blumentals W.A. Influence of Oseltamivir Treatment on the Risk of Stroke after Influenza Infection. *Cardiology*. 2009;113(2):98–107. doi: 10.1159/000172796.
13. Gwaltney J.M. Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(6):1209–1223. doi: 10.1093/clinids/23.6.1209.
14. Garashchenko T.I., Garashchenko M.V., Mezentseva M.V. Clinical and immunological substantiation of homeopathic medicines in the prevention and treatment of influenza and ARVI. *RMZH = RMJ*. 2005;21(1):1432. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Klinikoimmunologicheskoe_obosnovanie_gomeopatcheskikh_preparatov_v_profilaktike_i_lechenii_grippa_i_ORVI.
15. Garashchenko T.I., Mezentseva M.V., Il'enko L.I., Garashchenko M.V. Clinical and immunological rationale for the use of Aflubin in the prevention and treatment of viral diseases of the respiratory tract in children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2005;4(3):49–53. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskoe-obosnovanie-primeneniya-aflubina-v-profilaktike-i-lechenii-virusnyh-zabolevaniy-respiratornogo-trakta-u>.
16. Erokin M.Yu., Gudkova T.M., Danilenko D.M., Konovalova N.I., Grigor'eva V.I., Smirnova T.S. et al. *RMZH = RMJ*. 2010;7(4):10. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Pandemicheskii_gripp_2009_g_v_Rossii_proishozhdenie_antigennye_biologicheskie_svoystva_virusa_i_chuvstvitel'nost'_k_protivovirusnym_preparatam/#ixzz6bVGNxVvY.
17. Wagner H., Juric K., Doenicke A., Behrens N. Influence of homeopathic drug preparations on the phagocytosis capability of granulocytes. *Biol Ther*. 1986;XI(2):43–49.
18. Wagner H. Examination of the immune-stimulation effect of some plant homeopathic drugs. *Biol Ther*. 1986;IV(2):21–27. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Immune%20System/1%20-%20Examination%20of%20the%20Immune%20Stimulation%20Effect%20of%20some%20Pla.pdf>.
19. Enbergs H. Effects of the homeopathic preparation Engystol® on interferon-g production by human T-lymphocytes. *Immunol Invest*. 2006;35(1):19–27. doi: 10.1080/08820130500496753.
20. Torbicka E., Brzozowska-Binda A., Wilczynski J., Uzerowicz A. RSV Infections in Infants: Therapy with a Homeopathic Preparation. *Biomed Ther*. 1998;XVI(4):256–260. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/22%20-%20RSV%20Infections%20in%20Infants%20-%20Therapy%20with%20a%20Homeopathic%20.pdf>.
21. Wronski S., Dannenmaier J., Schild S., Macke O., Müller L., Burmeister Y. et al. Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195822. doi: 10.1371/journal.pone.0195822.
22. Denys A., Siewierska K. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases (II). Estimation of antihaemagglutinin and antineuraminidase antibody titre or influenza viruses A and B. *Int Rev*

- Allergol Clin Immunol. 1999;5(1):46–50. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Degenerative%20Diseases/21%20-%20Efficacy%20of%20Preoperative%20Immunoprophylaxis%20in%20Patients%20with%20Neoplastic%20Diseases.pdf>.
23. Siewierska K., Denys A. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases (I). *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5(1):39–45.
 24. Roeska K., Seilheimer B. Antiviral activity of Engystol® and Gripp-Heel®: an in-vitro assessment. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2010;8(6). doi: 10.1186/1476-8518-8-6.
 25. Herzberger G., Weiser M. Homeopathic Treatment of Infections of Various Origins: A Prospective Study. *Biomed Ther*. 1997;XV(4):123–127. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/94%20-%20Homeopathic%20Treatment%20of%20Infections%20of%20Various%20Origins.pdf>.
 26. Schmiedel V., Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: an observational study. *Explore*. 2006;2(2):109–114. doi: 10.1016/j.explore.2005.12.008.
 27. Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid-dependent bronchial asthma. *Biomed Ther*. 1997;XV(3):7074.
 28. Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu and common colds. *Biol Ther*. 1994;VII(4):249–253. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Colds%20and%20Flu/2%20-%20A%20Combination%20Injection%20Preparation%20as%20a%20Prophylactic%20fo.pdf>.
 29. Fimiani V., Cavallaro A., Ains O., Bottari C. Immunomodulatory effect of the homeopathic drug Engystol-N on some activities of isolated human leukocytes and in whole blood. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2000;22(1):103–115. doi: 10.3109/08923970009016409.
 30. Wagner H., Jurcic K. Immunological studies of plant-extract combinations – invitro and invivo studies on the stimulation of phagocytosis. *Arzneimittel-Forschung*. 1991;41(2):1072–1076. (In German) Available at: <https://europepmc.org/article/med/1799388>.
 31. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
 32. Ryazantsev S.V. (ed.). *Principles of etiopathogenetic therapy of acute rhinosinusitis: guidelines*. St Petersburg: Poliforum Grupp; 2014. 40 p. (In Russ.)
 33. Zenner S., Metelmann H. Empirical data on therapy with a homeopathic nasal spray. *Hufeland J*. 1992. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/documents/clinical%20trials/Empirical%20Data%20on%20Nasal%20Spray.pdf>.
 34. Weiser M., Clasen B.P.E. Randomisierte plazebokontrollierte doppelblindsstudie zur untersuchung der klinischen wirksamkeit der homöopathischen euphorbium compositum-nasen-tropfen s bei chronischer sinusitis. *Forsch Komplementarmed*. 1994;1:251–259. doi: 10.1159/000209924.
 35. Sprenger F. The therapy of rhinitis. *Biol Ther*. 1989;7(3):60–63. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Hay%20Fever%20and%20Rhinitis/1%20-%20The%20Therapy%20of%20Rhinitis.pdf>.
 36. Connert W.D., Maiwald J. The therapy of rhinopathy: results of application of a biotherapeutic nasal spray. *Biol Ther*. 1991;9(4):182–192.
 37. Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. (In German). doi: 10.1159/000082934.
 38. Raab V. Further therapy experience with Euphorbium compositum nasal drops (metered-dose spray without propellant gas) in the ENT specialist practice. *Biologische Medizin*. 1982;11(4):176–179. (In German).
 39. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic treatment of chronic sinusitis: Results of a drug monitoring study with Euphorbium compositum S Drops. *Medicina Biologica*. 2000;13(3):84–87. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/27%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Chronic%20Sinusitis.pdf>.
 40. Urlea-Schön I., Corgiolu M. Effectiveness and tolerability of Euphorbium compositum SN for the symptomatic treatment of rhinitis in children aged 2–6 years. *Eur J Integr Med*. 2009;1(4):236. doi: 10.1016/j.eujim.2009.08.026.
 41. Glatthaar-Saalmüller B., Borner M., Weiser M. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. *Biologische Medizin*. 2002;31(4):194–195. (In German) Available at: https://www.researchgate.net/publication/289884844_Euphorbium_compositum_Viruses_of_upper_respiratory_tract_inhibited.
 42. Glatthaar-Saalmüller B., Fallier-Becker P. Antiviral action of Euphorbium compositum and its components. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2001;8(4):207–212. doi: 10.1159/000057223.
 43. Metelmann H., Glatthaar-Saalmüller B. Antiviral action of a homeopathic medication. *Biomed Ther*. 2000;18(1):160–164. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Clinical%20Trials/2%20-%20Antiviral%20Action%20of%20a%20Homeopathic%20Medication.pdf>.
 44. Schmolz M., Metelmann H. Modulation of cytokine synthesis in human leukocytes by individual components of a combination homeopathic nasal spray. *Biologische Medizin*. 1998;155–158. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/documents/clinical%20trials/Modulation%20of%20Cytokine%20Synthesis.pdf>.
 45. Glatthaar-Saalmüller B. In vitro evaluation of the antiviral effects of the homeopathic preparation Gripp-Heel® on selected respiratory viruses. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85(11):1084–1090. doi: 10.1139/Y07-100.
 46. Maiwald L., Weinfurter T., Mau J., Connart W.D. Therapy of Common Cold with a Homeopathic Combination Preparation in Comparison with Acetylsalicylic Acid. A Controlled, Randomized Single-blind Study. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(4):578–582. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3041973>.
 47. Rabe A., Weiser M., Klein P. Effectiveness and tolerability of a homeopathic remedy compared with conventional therapy for mild viral infections. *Int J Clin Pract*. 2004;58(9):827–832. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00150.x.
 48. Weiser M., Gottwald R. Therapie von Grippe und grippalen Infekten mit einem Homöopathikum. *Natura Med*. 2000;15(1):15–18.
 49. Gottwald R., Weiser M. Homöopathische Behandlung von grippalen Infekten bei Kindern. *Ärztezeitung für Natheilverfahren*. 2000;41(6):346–351.
 50. Rabe A. Symptomatische Behandlung akuter grippaler Infekte: Homöopathikum und konventionelle Therapie im Vergleich. *Der Allgemeinarzt*. 2003;25(20):1522–1523.
 51. Wagner H., Jurcic K., Doentcka A., Rosenhuber E., Behrens N. Effect of homeopathic drugs on the phagocytic activity of human granulocytes. In vitro tests in a controlled single-blind study. *Arzneimittel-forschung*. 1986;36(9):1421–1425. (In German) Available at: <https://europepmc.org/article/med/3539129>.
 52. Il'enko L.I., Garashchenko T.I. *Non-specific prevention of influenza and ARVI in epidemic and interepidemic periods in organized children's groups. Guidelines*. Moscow; 2007. 60 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Гарашченко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mail.ru

Селькова Евгения Петровна, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний, главный научный сотрудник, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральная службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; e-mail: selkova.e@mail.ru

Карнеева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: karneeva@yandex.ru

Гарашенко Марина Валерьевна, к.м.н., председатель комитета по здравоохранению Псковской области; 180001, Россия, Псков, ул. Некрасова, д. 23; e-mail: mv.garashenko@zdrav.pskov.ru

Оганесян Арпинэ Степановна, научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; e-mail: arpinka85@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary of Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Additional Professional Education of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Eugenia P. Selkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Diagnostics and Prevention of Infectious Diseases, Chief Researcher of G.N. Gabrichevsky research institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; e-mail: selkova.e@mail.ru

Olga V. Karneeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary of Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Additional Professional Education of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: karneeva@yandex.ru

Marina V. Garashchenko, Cand. of Sci. (Med.), Chairman for Healthcare of the Pskov Region; 23, Nekrasov St., Pskov, 180001, Russia; e-mail: mv.garashenko@zdrav.pskov.ru

Arpine S. Oganessian, Researcher, Laboratory of Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases of G.N. Gabrichevsky research institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; e-mail: arpinka85@mail.ru

Особенности применения противокашлевой терапии при коклюше в педиатрической практике

Н.Н. Зверева¹, ORCID: 0000-0003-2699-0439, e-mail: zvereva_nadezhda@mail.ru

М.А. Сайфуллин^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1058-3193, e-mail: dr_saifullin@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Резюме

Коклюш – острое высококонтагиозное инфекционное заболевание, основным проявлением которого является длительный приступообразный кашель. Несмотря на наличие вакцинации в национальном календаре вакцинопрофилактики, за последние 10 лет отмечено увеличение заболеваемости коклюшем как в России, так и в мире, что связывается как с отказом родителей от прививок, так и с использованием ацеллюлярной вакцины, индуцирующей ограниченный по времени иммунный ответ. В фазе спазматического кашля тяжесть состояния определяется частотой и интенсивностью кашлевых пароксизмов. На фоне кашля у детей младшего возраста могут развиваться апноэ и гипоксическая энцефалопатия, а у детей старшего возраста и подростков – неврозоподобные реакции, нарушение сна, энурез. Факторы вирулентности бактерий рода *Bordetella* известны, однако патогенез возникновения кашля при коклюше изучен недостаточно. Антибактериальная терапия ускоряет эрадикацию возбудителя, но практически не влияет на продолжительность симптомов. В связи с тяжелым течением коклюша детям первого года жизни часто требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии. Многие общепринятые методы лечения кашля (ингаляции, применение ацетилцистеина, карбоцистеина, кодеинсодержащих препаратов) ухудшают течение коклюша. В этой связи в терапии основное место занимает корректное лечение кашля. В статье приводится обзор основных патогенетических концепций кашля и подходы к терапии: в период навязчивого спазматического кашля для уменьшения частоты и интенсивности кашля рекомендовано применение противокашлевого препарата центрального действия бутамирата, кислородотерапия, отказ от проведения инвазивной ИВЛ при возникающих апноэ и своевременная реабилитация ребенка.

Ключевые слова: коклюш, дети, кашель, апноэ, бутамират

Для цитирования: Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А. Особенности применения противокашлевой терапии при коклюше в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2020;(18):42–47. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-42-47.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of antitussive therapy in whooping cough in pediatric practice

Nadezda N. Zvereva¹, ORCID: 0000-0003-2699-0439, e-mail: zvereva_nadezhda@mail.ru

Mukhammad A. Saifullin^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1058-3193, e-mail: dr_saifullin@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; 18, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

Abstract

Whooping cough is an acute highly contagious infectious disease, the main manifestation of which is a prolonged paroxysmal cough. Despite the availability of the vaccine, over the past 10 years there has been an increase in the incidence of pertussis in both Russia and the world, which is associated both with the refusal of the parents to vaccinate and with the use of the acellular vaccine that induces a time-limited immune response. In the phase of spasmodic cough, the severity of the condition is determined by the frequency and intensity of cough paroxysms. Against the background of coughing, young children may develop apnea and hypoxic encephalopathy, and older children and adolescents may develop neurosis-like reactions, sleep disturbance, enuresis. Virulence factors for bacteria of the genus *Bordetella* are known, but the pathogenesis of coughing with whooping cough has not been adequately studied. Antibacterial therapy accelerates the eradication of the pathogen, but practically does not affect the duration of symptoms. Due to the severe course of whooping cough, children in the first year of life often require hospitalization in the intensive care unit. Many common methods of treating cough (inhalation therapy, the use of acetylcysteine, carbocysteine, codeine-containing drugs) worsen the course of disease. In this regard, the main place in therapy is the correct treatment of cough. The article provides an overview of the main pathogenetic concepts of coughing and approaches to therapy: during the period of an obsessive spasmodic cough, to reduce the frequency and intensity of coughing, it is recommended to use an antitussive drug with a central effect of butamirate, oxygen therapy, refuse to perform invasive ventilation methods when child has apnea, and rapid rehabilitation of the children.

Keywords: whooping cough, *Bordetella*, children, pertussis, apnea, butamirate

For citation: Zvereva N.N., Sayfullin M.A. Features of antitussive therapy in whooping cough in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):42–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-42-47.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Коклюш (*whooping cough*, 100-дневный кашель) – острое инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода *Bordetella*. Для коклюша характерны длительный спазматический кашель, поражение дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем. В распространении инфекции задействован аэрозольный механизм, реализующийся воздушно-капельным путем¹. Возбудитель коклюша – *Bordetella pertussis* выделена в 1906 г. бельгийскими учеными J. Bordet и O. Gengou. *B. pertussis* считается облигатным антропонозом [1], хотя в эксперименте удавалось получить острую инфекцию *B. pertussis* у приматов [2]. В последующем отдельно была идентифицирована морфологически и генетически сходная *B. parapertussis* и вызывающая коклюшеподобное заболевание у животных *B. bronchiseptica* [3]. В России выделяют две нозологические формы – коклюш и паракоклюш, тогда как в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматриваются коклюш, вызванный *B. pertussis* (A37.0), коклюш, вызванный *B. parapertussis* (B37.1), коклюш, вызванный другой бордетеллой (B37.8), и коклюш неуточненный (B37.9)².

Традиционно коклюш рассматривается как вакциноуправляемая инфекция: специфическая профилактика коклюша предусмотрена национальным календарем вакцинопрофилактики РФ и включает в себя три введения АКДС-вакцины на первом году жизни с последующей ревакцинацией через 1 год. В связи с реактогенностью цельноклеточной коклюшной вакцины у детей старше 4 лет и взрослых вакцинация и ревакцинация против коклюша в национальном календаре не предусмотрены³. Однако, по мнению В.К. Таточенко, уровень охвата вакцинацией против коклюша на текущий момент недостаточен, т. к. часть родителей уклоняется от введения вакцины АКДС, считающейся среди родителей и педиатров наиболее реактогенной [4]. С другой стороны, ацеллюлярные вакцины индуцируют ограниченный во времени иммунный ответ, который постепенно угасает [5]. Снижение иммунитета приводит к повышению заболеваемости коклюшем подростков и взрослых, становящихся источником заболевания для неиммунизированных младенцев [4]. Опыт использования ацеллюлярных вакцин позволил расширить возрастные границы для специфической вакцинации. В настоящее время в ряде стран проводится вакцинация беременных после 20-й нед. гестации с целью предотвращения коклюша у младенцев как у самой уязвимой группы [6, 7]. В ноябре 2019 г. в московский региональный календарь введена дополнительная вакцинация ацеллюлярной

вакциной в возрасте 6 лет⁴. Принятые меры, вероятно, позволят снизить заболеваемость в течение ближайших нескольких лет, значительно увеличившуюся в течение последнего десятилетия и остающуюся высокой как в России, так и в мире [1, 3, 4, 7, 8].

На территории РФ порядок и стандарты оказания медицинской помощи детям, больным коклюшем, регламентированы рядом нормативных документов, на основании которых группой экспертов в 2013 г. созданы клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным коклюшем, пересматриваемые каждые 3 года (последний актуальный пересмотр – в 2019 г.)⁵.

ПАТОГЕНЕЗ КАШЛЯ ПРИ КОКЛЮШЕ

Bordetella spp. производит много факторов вирулентности, из которых в возникновении кашля наиболее значимыми общепризнаны коклюшный токсин (КТ), трахеальный цитотоксин (ТЦТ), дерматонекротический токсин⁶ [1, 9]. Выраженность симптомов зависит от ряда факторов, в т. ч. от возраста пациента, силы иммунного ответа и степени бактериальной колонизации. ТЦТ способствует прямому повреждению эпителиоцитов дыхательных путей с нарушением мукоцилиарного клиренса. Это приводит к скоплению секрета в просвете трахеобронхиального дерева и раздражению кашлевых рецепторов. При тяжелом коклюше у детей бактерии колонизируют нижние дыхательные пути и вызывают некротический бронхит, диффузное альвеолярное повреждение, внутриальвеолярное кровоизлияние, отек, лимфангизацию, пневмонию и тромбоз сосудов [10]. Легочная гипертензия развивается как косвенный эффект КТ – лимфоцитарного лейкоцитоза, при котором общее количество лейкоцитов может превышать 100 тыс./мкл. При таких показателях происходит агрегация лимфоцитов в легочной сосудистой системе, что приводит к увеличению гемодинамического сопротивления [11]. В отечественных источниках ранее находила поддержку гипотеза доминантного очага (формирования в кашлевом центре активного центра, запускающего кашлевой пароксизм)⁷. Однако в доступных источниках с глубиной поиска 10 лет в библиотеке PubMed упоминания о доминантном фокусе при коклюше не обнаружено. Наиболее распространенное предположение, что ТЦТ-опосредованное повреждение эпителия способствует характерному кашлю при коклюше. Однако проверке данной гипотезы мешает отсутствие соответствующих моделей на животных: в российском исследовании экспериментальное заражение приматов приводило к развитию всех клинико-лабораторных признаков острой инфекции, за исключением специфического кашля [2]. Таким образом, вклад ТЦТ в патогенез коклюша у чело-

¹ Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3162-14. Профилактика коклюша. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499084787> от 16.12.2019; Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

² Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

⁴ Приказ от 18 ноября 2019 г. №975 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

⁵ Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

века также остается неясным. Самой яркой иллюстрацией нашего непонимания патогенеза кашля при коклюше служит цитата J.A. Melvin et al., сделанная в конце глубокого литературного обзора: «Мы до сих пор не знаем, почему инфекция заставляет людей кашлять!» [9].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА КОКЛЮША

Традиционно в течении коклюша выделяют три стадии: продромальный, спазматического кашля и обратного развития [1]. Продромальный период характеризуется появлением подкашливания на фоне нормальной температуры тела с нарастанием кашля в последующие дни. Появление патогномоничных для коклюша пароксизмов кашля определяет переход заболевания в спазматический период. При стертых формах коклюша спазматический кашель может не возникать. Диагноз у таких больных можно поставить только на основании эпидемических и лабораторных данных. С другой стороны, дети, больные стертыми формами, представляют самый большой эпидемический потенциал, сохраняя активный образ жизни и продолжая посещать детские учреждения.

Короткий продромальный период служит признаком тяжелого течения коклюша. Тяжесть течения коклюша определяется частотой и выраженностью кашлевых пароксизмов, наличием или отсутствием апноэ, возникающего на фоне кашля в период спазматического кашля⁸ [1, 10]. Пароксизмы увеличиваются по частоте в течение первых 1–2 нед. со стабилизацией на 2–3-й нед. с постепенным снижением после этого. Коклюшный пароксизм возникает внезапно, может быть спровоцирован смехом, плачем, приемом пищи. Наиболее характерно возникновение кашля ночью, во сне. На фоне кашля у ребенка часто возникает рвота [10]. Развитие кашля при надавливании на корень языка может быть использовано в качестве диагностического теста педиатром во время проведения фарингоскопии. При многократных приступах кашля рвота приводит к эксикозу и потере массы тела у ребенка, а высокая нагрузка на дыхательную мускулатуру приводит к ее переутомлению со снижением эффективности кашля и развитием дыхательной недостаточности.

Осложнения коклюша, наиболее частыми из которых являются апноэ и пневмония, могут встречаться в любом возрасте, но общепризнано, что наиболее подверженная осложнениям группа – дети первого года жизни, у которых на фоне коклюша могут развиваться пневмония, гипоксическая энцефалопатия. У младенцев коклюш может часто сопровождаться ко-инфекцией другими респираторными патогенами [8]. У детей старшего возраста на фоне кашля могут развиваться бессонница, потеря массы тела, недержание мочи [12].

ОСНОВНЫЕ ОШИБКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

Назначение антигистаминных препаратов теоретически было обосновано угнетающим воздействием данных препаратов на гистаминовые рецепторы трахеи и бронхов. Однако из-за антихолинергического эффекта происходит и изменение вязкости мокроты, приводящее к ухудшению ее эвакуации [1]. Кроме того, в рандомизированном клиническом исследовании было доказано, что применение дифенгидрамина не приводило к уменьшению продолжительности заболевания [13].

Ингаляционное применение холиноблокаторов также приводит к загустеванию мокроты. Кроме того, раздражающее действие ингаляционного аэрозоля приводит к усилению частоты и интенсивности кашля. Ингаляционное применение β -адреномиметиков (сальбутамола) также не приводило к сокращению частоты пароксизмов [13]. В связи с возможным усилением кашля нежелательна небулайзерная терапия с применением других веществ (хлорид натрия 0,9%, гидрокарбонат натрия и т. д.).

Ранее применяемый для подавления активности кашлевого центра фенотарбитал с 2013 г. включен в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации⁹, в связи с чем его применение стало практически невозможным и рекомендовано лишь при тяжелых формах коклюша¹⁰.

Необоснованно назначение кодеин-содержащих противокашлевых препаратов. И хотя кодеин, включенный в перечень наркотических средств, позже был из него выведен¹¹, в настоящее время в педиатрической практике не применяется ввиду возрастных ограничений, вероятного привыкания, а также наличия более безопасных препаратов с сопоставимым противокашлевым эффектом.

Одновременное использование противокашлевых препаратов и муколитиков приводит к избыточному скоплению секрета в просвете дыхательного тракта, в связи с чем целесообразно избегать подобной комбинации.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Основной целью лечения коклюша является эрадикация возбудителя, купирование приступов кашля, предупреждение развития осложнений или их лечение, в т. ч. угрожающих жизни (апноэ, коклюшная энцефалопатия, включающая гипоксический отек мозга и внутричерепные кровоизлияния)¹². Антибактериальная терапия уменьшает колонизацию *B. pertussis* и контагиозность коклюша, что особенно актуально в ранние сроки заболевания, однако не влияет на выраженность и длительность

⁸ Клинические рекомендации. Коклюш у детей. год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

⁹ Постановление Правительства РФ от 4 февраля 2013 г. №78 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации».

¹⁰ Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

¹¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 16 декабря 2013 г. №1159 г. «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств и психотропных веществ».

¹² Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

симптомов заболевания (в частности, приступообразного судорожного кашля)¹³. Общеизвестна эффективность макролидных антибиотиков, позволяющих ослабить симптомы заболевания¹⁴ [1, 3]. По мнению Р.Е. Kilgore, эффективность антибактериальной терапии зависит от стадии коклюша, однако лечение редко проводится достаточно рано, чтобы повлиять на течение заболевания [10].

В спазматической стадии антибактериальная терапия утрачивает свое приоритетное значение, и большее влияние на качество жизни имеет рациональная терапия кашля.

У детей первого года жизни в спазматическом периоде целесообразно раздробить питание на более частые приемы с уменьшением разового объема. Такой прием позволит избежать больших потерь съеденной пищи при возникновении рвоты.

Практика показала, что рациональная оксигенотерапия оказывает выраженное положительное влияние на течение коклюшной инфекции, проявляющееся в уменьшении частоты и тяжести приступов спазматического кашля [8]. При частых и длительных остановках дыхания дети должны переводиться в отделение реанимации. Многолетний опыт наблюдения за больными коклюшем показал, что для купирования апноэ не следует переводить больных коклюшем на пролонгированную ИВЛ.

Хотя в Кокрейновском обзоре не доказано влияние дексаметазона [13], многолетний опыт применения кортикостероидов, в частности гидрокортизона, при тяжелом коклюше сотрудниками МНИЭМ им. Г.Н. Габричевского показал его эффективность в виде уменьшения частоты и длительности пароксизмов кашля, апноэ при тяжелом коклюше [8].

Муколитические препараты назначаются при большом количестве густой мокроты. Разжижение мокроты сопровождается увеличением ее объема, в связи с чем из-за возможного эффекта «затопления» препараты данной группы с осторожностью назначают детям младшего возраста. В клинических рекомендациях представлена схема применения амброксола¹⁵ [3]. Доза амброксола для детей до 2 лет составляет 15 мг/сут, но для детей первых месяцев жизни назначение амброксола в такой дозировке может привести к ухудшению состояния. Препараты на основе ацетилцистеина и карбоцистеина имеют возрастные ограничения и при коклюше не применяются.

При частых приступах, непродуктивном кашле используют противокашлевые препараты центрального действия, угнетающие кашлевой центр в продолговатом мозге и подавляющие кашлевой рефлекс. Предпочтение следует отдавать ненаркотическим противокашлевым средствам центрального действия. Препараты на основе глауцина и декстрометорфана в педиатрической практике не применяются, в т. ч. из-за возможного негативного влияния на ЦНС [14]. В этой связи противокашлевым пре-

паратом выбора у детей остается бутамират¹⁶ [8, 15–17]. Бутамирата цитрат не является ни химически, ни фармакологически родственным с опиатами, но при этом обладает прямым влиянием на кашлевой центр. Бутамирата цитрат быстро гидролизует в плазме три активных метаболита, обладающих противокашлевым действием. Кроме того, он оказывает очень благоприятное воздействие, поскольку снижает сопротивление дыхательных путей, подавляя бронхоспазм и оказывая противовоспалительное действие. Он быстро всасывается после перорального приема, а его терапевтическая концентрация в плазме крови определяется через 5–10 мин после введения независимо от дозы. Все три метаболита связываются с белками плазмы крови, а затем выводятся почками, причем кислые метаболиты в основном в виде глюкуронатов [15].

Основным показанием для применения бутамирата при коклюше является частый непродуктивный кашель (многократные приступы кашля), а его прием направлен на снижение порога возбудимости кашлевого центра. В свою очередь, снижение частоты и интенсивности пароксизмов кашля приводят к уменьшению эпизодов рвоты, улучшению усвоения пищи.

Детям до 3 лет препарат назначается только в виде капель, с 3 до 6 лет – в виде сиропа, а детям школьного возраста можно назначать таблетированные препараты. Стоит обратить внимание на препараты, выпускаемые в различных формах: капли, сироп, таблетки. Дозировки бутамирата приведены в *табл.*

● **Таблица.** Дозировка бутамирата для детей*

● **Table.** Paediatric butamirate dosing

	Капли 5 мг/мл	Сироп 0,8 мг/мл	Таблетки 20 мг
До 3 лет	2 мес. – 1 год 10 капель × 4 раза 1–3 года 15 капель × 4 раза	Противопоказан	Противопоказаны
3–6 лет	25 капель × 4 раза	10 мл × 3 раза	Противопоказаны
6–9 лет	25 капель × 4 раза	15 мл × 3 раза	20 мг × 2 раза
9–12 лет	Нецелесообразно	15 мл × 4 раза	20 мг × 2 раза
12+ лет	Нецелесообразно		20 мг × 3 раза

* Использованы дозировки из инструкций к препаратам, опубликованных на сайте Государственного регистра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

Противопоказаниями к приему бутамирата служат возраст до 2 мес., непереносимость компонентов препарата, в т. ч. непереносимость фруктозы. Побочные эффекты возникают редко (менее 1 на 1 000 случаев применения) в виде аллергической сыпи, сонливости, диспепсических расстройств.

Бутамират, как правило, совместим с другими медикаментами, за исключением одновременного назначения с

¹³ Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-e8a09a97e09f.pdf>.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

¹⁶ Там же.

отхаркивающими препаратами и муколитиками, в совокупности приводящими к накоплению секрета в бронхолегочном дереве и развитию дыхательной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи со сложившейся неблагополучной эпидемической ситуацией вероятность встречи с ребенком, больным коклюшем, возрастает не только для педиатров и инфекционистов, а практически для любого врача. В настоящее время не разработано какого-либо вида терапии, способного оборвать течение заболевания, однако дифференцированный подход в зависимости от возраста и стадии заболевания может значительно облегчить состояние ребенка. Необходимо сфокусировать вни-

мание на том, что дети первого года жизни должны быть обязательно госпитализированы с целью кислородного обеспечения, а дети первых 3 мес. жизни – в отделение интенсивной терапии из-за угрозы развития апноэ. При частых изнуряющих пароксизмах кашля с целью снижения чувствительности порога возбуждения необходимо назначение ненаркотических противокашлевых препаратов, из которых предпочтительно применение бутамирата. При стабилизации состояния ребенка, отсутствии апноэ, цианоза лица во время кашля необходима ранняя реабилитация, и прежде всего прогулки на свежем воздухе, благотворность которых при коклюше до настоящего времени неоспорима.



Поступила / Received 02.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2020

Принята в печать / Accepted 02.09.2020

Список литературы

1. Грачева Н.М., Девяткин А.В., Петрова М.С., Борисова О.Ю., Скирда Т.А., Новикова Л.И. и др. Коклюш (клиника, диагностика, лечение). *Полит-клиника*. 2016;(3):13–25. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/article2016_2\(1\)_13.php](http://www.poliklin.ru/article2016_2(1)_13.php).
2. Кубрава Д.Т., Медкова А.Ю., Синяшина Л.Н., Шевцова З.В., Матуа А.З., Конджария И.Г. и др. Экспериментальный коклюш у обезьян. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(8):28–33. doi: 10.15690/vramn.v68i8.720.
3. Diavatopoulos D.A., Cummings C.A., Schouls L.M., Brinig M.M., Relman D.A., Mooi F.R. Bordetella pertussis, the Causative Agent of Whooping Cough, Evolved from a Distinct, Human-Associated Lineage of B. bronchiseptica. *PLOS Pathogens*. 2005;1(4):e45. doi: 10.1371/journal.ppat.0010045.
4. Таточенко В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):78–82. doi: 10.15690/vsp.v13i2.975.
5. Plotkin S.A. The Pertussis Problem. *Clin Infect Dis*. 2014;58(6):830–833. doi: 10.1093/cid/cit934.
6. Böhm S., Röhl-Mathieu M., Scheele B., Wojcinski M., Wichmann O., Hellenbrand W. Influenza and pertussis vaccination during pregnancy – attitudes, practices and barriers in gynaecological practices in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):616. doi: 10.1186/s12913-019-4437-y.
7. Argondizo-Correia C., Rodrigues A.K.S., de Brito C.A. Neonatal Immunity to Bordetella pertussis Infection and Current Prevention Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:7134168. doi: 10.1155/2019/7134168.
8. Попова О.П. Лечение коклюша у детей: взгляд клинициста. *Лечение и профилактика*. 2016;(4):45–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27524344>.
9. Melvin J.A., Scheller E.V., Miller J.F., Cotter P.A. Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):274–288. doi: 10.1038/nrmicro3235.
10. Kilgore P.E., Salim A.M., Zervos M.J., Schmitt H.J. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):449–486. doi: 10.1128/CMR.00083-15.
11. Carbonetti N.H. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*. 2016;74(7):ftw087. doi: 10.1093/femspd/ftw087.
12. Cortese M.M., Bisgard K.M. Pertussis. In: Wallace R.B., Kohatsu N., Last J.M. (eds.) *Public Health & Preventive Medicine*. 15th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008, pp. 111–114. Available at: [https://alraziuni.edu.ye/uploads/pdf/book1/nursing/Public%20Health%20and%20Preventive%20Medicine,%2015th%20ed%20\(2008\).pdf](https://alraziuni.edu.ye/uploads/pdf/book1/nursing/Public%20Health%20and%20Preventive%20Medicine,%2015th%20ed%20(2008).pdf).
13. Bettiol S., Wang K., Thompson M.J., Roberts N.W., Perera R., Heneghan C.J., Harnden A. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;16(5):CD0032572014. doi: 10.1002/14651858.CD003257.pub4.
14. Порцева Н.Ю., Солонина А.В., Ростова Н.Б. О проблемах и алгоритме выписывания рецептов на комбинированные лекарственные препараты, содержащие малые количества наркотических средств и психотропных веществ. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(2):59–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-problemah-i-algoritme-vypisyvaniya-retseptov-na-kombinirovannye-lekarstvennyye-preparaty-soderzhaschie-malye-kolichestva> от 06.01.2020.
15. Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р., Котова Е.Н., Ливнева Н.Д. Новые возможности симптоматической терапии кашля у детей. *Педиатрия*. 2012;91(6):111–116. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/archive?show=326§ion=3562&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1683%2Fadtsig_E.YU.html.
16. Делягин В.М. Кашель у детей – лечить или не лечить? *Медицинский совет*. 2018;(2):82–85. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-82-85.
17. Колосова Н.Г., Шаталина Н.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2017;(9):76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.

References

1. Gracheva N.M., Devyatkin A.V., Petrova M.S., Borisova O.Yu., Skirda T.A., Novikova L.I. et al. Whooping cough (clinic, diagnosis, treatment). *Poloklinika = Polyclinic*. 2016;(3):13–25. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/article2016_2\(1\)_13.php](http://www.poliklin.ru/article2016_2(1)_13.php).
2. Kubrava D.T., Medkova A.Y., Sinyashina L.N., Shevtsova Z.A., Matua A.Z., Kondzariya I.G. et al. Experimental Whooping Cough of Nonhuman Primate. *Vestnik Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(8):28–33. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v68i8.720.
3. Diavatopoulos D.A., Cummings C.A., Schouls L.M., Brinig M.M., Relman D.A., Mooi F.R. Bordetella pertussis, the Causative Agent of Whooping Cough, Evolved from a Distinct, Human-Associated Lineage of B. bronchiseptica. *PLOS Pathogens*. 2005;1(4):e45. doi: 10.1371/journal.ppat.0010045.
4. Tatchenko V.K. Pertussis — Infection Not Under Complete Control. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(2):78–82. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i2.975.
5. Plotkin S.A. The Pertussis Problem. *Clin Infect Dis*. 2014;58(6):830–833. doi: 10.1093/cid/cit934.
6. Böhm S., Röhl-Mathieu M., Scheele B., Wojcinski M., Wichmann O., Hellenbrand W. Influenza and pertussis vaccination during pregnancy – attitudes, practices and barriers in gynaecological practices in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):616. doi: 10.1186/s12913-019-4437-y.
7. Argondizo-Correia C., Rodrigues A.K.S., de Brito C.A. Neonatal Immunity to Bordetella pertussis Infection and Current Prevention Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:7134168. doi: 10.1155/2019/7134168.
8. Popova O.P. The treatment of whooping cough in children: view of clinician. *Lechenie i profilaktika = Treatment and Prevention*. 2016;4(20):45–53. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_27524344_40827309.pdf.
9. Melvin J.A., Scheller E.V., Miller J.F., Cotter P.A. Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):274–288. doi: 10.1038/nrmicro3235.
10. Kilgore P.E., Salim A.M., Zervos M.J., Schmitt H.J. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):449–486. doi: 10.1128/CMR.00083-15.
11. Carbonetti N.H. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*. 2016;74(7):ftw087. doi: 10.1093/femspd/ftw087.
12. Cortese M.M., Bisgard K.M. Pertussis. In: Wallace R.B., Kohatsu N., Last J.M. (eds.) *Public Health & Preventive Medicine*. 15th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008, pp. 111–114. Available at: [https://alraziuni.edu.ye/uploads/pdf/book1/nursing/Public%20Health%20and%20Preventive%20Medicine,%2015th%20ed%20\(2008\).pdf](https://alraziuni.edu.ye/uploads/pdf/book1/nursing/Public%20Health%20and%20Preventive%20Medicine,%2015th%20ed%20(2008).pdf).
13. Bettiol S., Wang K., Thompson M.J., Roberts N.W., Perera R., Heneghan C.J., Harnden A. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;16(5):CD0032572014. doi: 10.1002/14651858.CD003257.pub4.

14. Porseva N.Y., Soloninina A.V., Rostova N.B. On problems and algorithm of prescribing combined medicinal preparations, containing small quantities of narcotic drugs and psychotropic substances. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2018;35(2):59–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-problemah-i-algoritme-vypisyvaniya-retseptov-na-kombinirovannye-lekarstvennye-preparaty-soderzhaschie-malye-kolichestva>.
15. Radzig E.Yu., Bogomilskiy M.R., Kotova E.N., Pivneva N.D. New possibilities for symptomatic treatment of cough in children. *Pediatric Journal named after G.N. Speransky = Pediatrics*. 2012;91(6):111–116. (In Russ.) Available at: https://pediatricjournal.ru/archive?show=326§ion=3562&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1683%2FRadtsig_E.YU..html.
16. Delyagin W.M. Cough In Children – Treat Or Not Treat. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):82–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-82-85.
17. Kolosova N.G., Shatalina N.I. Antitussive drugs in the children's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):76–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.

Информация об авторах:

Зверева Надежда Николаевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: zvereva_nadezhda@mail.ru

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник лаборатории биологии и индикации арбовирусных инфекций, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: dr_saifullin@mail.ru

Information about the authors:

Nadezda N. Zvereva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: zvereva_nadezhda@mail.ru

Mukhammad A. Saifullin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Senior Research Associate, Laboratory of Biology and Indication of Arbovirus Infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18, Gamaleya St., Moscow, Russia, 123098; e-mail: dr_saifullin@mail.ru

Роль топической терапии в лечении острых средних отитов у детей

И.М. Кириченко, ORCID: 0000-0001-6966-8656, e-mail: loririna@yandex.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Острый средний отит является распространенным заболеванием у детей и занимает около 2% в структуре общей детской заболеваемости. В наибольшем проценте случаев острый средний отит, как правило, благополучно разрешается, но его рецидивы повышают возможность развития осложнений, приводят к повышению стоимости лечения, а также к снижению качества жизни как пациента, так и его семьи в целом. Терапия острого среднего отита зависит от стадии развития заболевания и клинических проявлений и направлена на скорейшее разрешение воспалительного процесса и предотвращение прогресса заболевания и развития осложнений. Патогенетическая терапия показана на 1-й и 2-й стадии развития острого среднего отита и основана на восстановлении функции слуховой трубы и нормализации носового дыхания (разгрузочная – интраназальная терапия). В качестве местной анальгезирующей терапии при остром среднем отите у детей чаще всего используют ушные капли, содержащие неопиодный анальгетик-антипиретик феназон и лидокаин, состоящие из комбинации препаратов феназона (40 мг) и лидокаина гидрохлорида (10 мг). Феназон относится к нестероидным противовоспалительным лекарственным средствам и оказывает противовоспалительное действие, свойственное неселективным ингибиторам циклооксигеназы, а лидокаин дает местный обезболивающий эффект. На основании проведенных клинических исследований в состав комбинированной терапии острых доперфоративных средних отитов рекомендовано включение комбинированных топических препаратов в качестве местного анальгезирующего и противовоспалительного препарата, обладающего эффективным действием и хорошей переносимостью во всех возрастных группах.

Ключевые слова: острый средний отит, топическая терапия, ушные капли, феназон, лидокаин

Для цитирования: Кириченко И.М. Роль топической терапии в лечении острых средних отитов у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):48–52. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-48-52.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of topical therapy in the treatment of acute otitis media in children

Irina M. Kirichenko, ORCID: 0000-0001-6966-8656, e-mail: loririna@yandex.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Acute otitis media is a common disease in children and accounts for about 2% of the total child morbidity. In the largest percentage of cases, acute otitis is usually successfully resolved, but its relapses increase the possibility of complications and lead to higher treatment costs, as well as lower quality of life for both the patient and his or her family in general. Therapy of acute otitis media depends on the stage of disease development and clinical manifestations and is aimed at early resolution of inflammatory process and prevention of disease progress and complications development. Pathogenetic therapy is shown at the 1st and 2nd stages of development of acute otitis media and is based on restoration of auditory tube function and normalization of nasal breathing (unloading – intranasal therapy). As a local analgesic therapy for acute otitis media in children, ear drops containing non-opioid analgesic antipyretic drug phenazone and lidocaine, consisting of a combination of phenazone (40 mg) and lidocaine hydrochloride (10 mg), are most commonly used. Phenazone is a non-steroidal anti-inflammatory drug and has an anti-inflammatory effect, typical for non-selective inhibitors of cyclooxygenase, while lidocaine has a local analgesic effect. Based on the clinical trials conducted, it was recommended to include combined topical drugs as a local analgesic and anti-inflammatory drug with effective action and good tolerability in all age groups into the combined therapy of acute preperforative otitis media.

Keywords: acute otitis medial, topical therapy, ear drops, phenazone, lidocaine

For citation: Kirichenko I.M. The role of topical therapy in the treatment of acute otitis media in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):48–52. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-48-52.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острый средний отит (ОСО) является распространенным заболеванием у детей и занимает около 2% в структуре общей детской заболеваемости [1, 2]. В большинстве случаев ОСО в детском возрасте развивается на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), а дети болеют респираторными заболеваниями в 4 раза чаще, чем взрослое население. Самым частым возбудителем ОРВИ является респираторно-синцитиальный вирус. Реже встречаются вирусы гриппа и парагриппа, риновирусы, аденовирусы и энтеровирусы. К бактериальным патогенам, вызывающим ОСО, относят *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, а также *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus Aureus* [3].

Наибольшее количество случаев заболевания ОСО отмечается в возрасте от 6 мес. до 2 лет. По данным J.L. Paradise et al., дети до 2-летнего возраста хотя бы 1 раз переносят эпизод ОСО [4].

В наибольшем проценте случаев ОСО, как правило, благополучно разрешается, но его рецидивы повышают возможность развития осложнений, приводят к повышению стоимости лечения [5–7], а также к снижению качества жизни как пациента, так и его семьи в целом [8].

Острый средний отит определяется как острое воспаление полостей среднего уха, проявляющееся одним или несколькими характерными симптомами: болью в ухе, повышением температуры тела, снижением слуха и выделениями из уха. В детском возрасте на фоне ОСО развиваются беспокойство, раздражительность, отказ от пищи (особенно в раннем детском возрасте), также возможна рвота, понос [9].

Длительность заболевания составляет не более трех недель, однако возможно развитие рецидивирующего ОСО, что может привести к патологическим изменениям в структуре среднего уха и снижению слуха.

Существует ряд анатомических особенностей развития височных костей, проектирующих развитие воспаления в среднем ухе и способствующих развитию внутричерепных осложнений. В младенческом возрасте височная кость состоит из трех частей, отделенных друг от друга фиссурами, заполненными соединительной тканью, которые срастаются в течение первого года жизни. Мастоидальная часть височной кости представляет собой одну большую клетку – антрум. Активная пневматизация сосцевидного отростка и рост антрум начинается только после 4 лет. Поэтому воспалительный процесс из среднего уха может легко распространиться на сосцевидный отросток и внутрь черепа. Также в течение первого года жизни в полости среднего уха располагается миксоидная ткань, которая может находиться в состоянии физиологического воспаления, что является одной из предрасполагающих причин частых отитов в детском возрасте¹.

Слуховая труба, соединяющая носоглотку со средним ухом, у новорожденных намного прямее и короче, чем у взрослого или у ребенка старшего возраста, находится в одной плоскости с глоткой и легко открывается. Так как новорожденный больше времени проводит в горизонтальном положении, при ОРВИ слизь из носоглотки вместе с содержащимися в ней болезнетворными микроорганизмами легко попадает в слуховую трубу, а затем и в барабанную полость.

Увеличение аденоидной ткани в носоглотке, гипертрофия тубарных валиков и развитие хронического аденоидита приводит к механической обструкции слуховой трубы, что является основным фактором, способствующим развитию острого отита в детском возрасте (табл.) [9]².

● **Таблица.** Патологические состояния, приводящие к развитию отитов у детей

● **Table.** Pathological conditions leading to the development of otitis media in children

Патологические состояния	Причины, вызывающие патологию
Патологическое состояние устья слуховой трубы	1. Возрастная невыраженность трубных валиков 2. Зияние слуховой трубы у недоношенных и детей, перенесших черепно-мозговую травму 3. Рефлюкс, связанный с переполнением тубарного устья секретом в момент открытия слуховой трубы
Обструктивная дисфункция	1. Врожденная гипо-/аплазия тубарного устья при пороках развития наружного и среднего уха 2. Наружная обструкция (гиперплазия носоглоточной, трубной миндалины, гипертрофия задних концов нижней и средней носовых раковин) 3. Внутренняя обструкция (грануляции, кисты, травмы) 4. Смешанная обструкция 5. Паретическая обструкция
Зияющие слуховые трубы	1. У недоношенных и незрелых детей 2. При атрофических сальпингитах

Тубарная дисфункция приводит к нарушению физиологических путей оттока секрета из полости среднего уха, развитию патологического рефлюкса в устье слуховой трубы и формированию различных форм острых средних отитов – вначале негнойных (катаральный, экссудативный), которые могут трансформироваться в средний гнойный перфоративный отит.

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАДИИ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

В клиническом течении ОСО выделяют три стадии: доперфоративную, перфоративную и репаративную.

Ведущей жалобой в доперфоративной стадии является боль в ухе, которая связана с раздражением области барабанного сплетения вследствие инфильтрации слизистой оболочки и давления экссудата. Боль может иррадиировать по ходу веток тройничного нерва, бывает очень интенсивной, стреляющей или пульсирующей,

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=99efa0af-dc0d-4838-98f2-ff32a3fcd1e&t.

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=99efa0af-dc0d-4838-98f2-ff32a3fcd1e&t.

что отрицательно сказывается на состоянии ребенка. Из-за отека барабанной перепонки и слизистой оболочки барабанной полости присоединяется снижение слуха и накапливается воспалительный секрет. Отмечается нарушение общего самочувствия: недомогание, слабость, плохой аппетит или полный отказ от пищи, тошнота и рвота. Температура на этой стадии может достигать 38–39 °С. При отоскопии визуализируется инъекция сосудов барабанной перепонки с последующим развитием гиперемии и исчезновением опознавательных пунктов: рукоятки молоточка, короткого отростка, светового рефлекса. При скоплении экссудата появляется выбухание барабанной перепонки кнаружи. На этой стадии при пальпации сосцевидного отростка может возникнуть болезненность, связанная с воспалением надкостницы. Дуперфоративная стадия в среднем продолжается 3–4 дня [9, 10].

Перфоративная стадия связана с формированием отверстия в барабанной перепонке. На этой стадии отмечается значительное уменьшение или исчезновение болей в ухе, улучшение общего самочувствия, нормализация температуры тела. Наиболее частая локализация перфораций – в передненижнем квадранте барабанной перепонки, хотя она не всегда бывает обозрима и может иметь щелевидную форму. Выделение гноя из уха в первое время после прободения барабанной перепонки происходит достаточно интенсивно, в некоторых случаях формируется «пульсирующий рефлекс», когда гной выделяется частыми каплями из перфорации под давлением. Гнойные выделения из уха могут продолжаться 5–7 дней.

После прекращения выделения из уха развивается репаративная стадия, которая характеризуется уменьшением гиперемии барабанной перепонки, нормализацией ее цвета, появлением рефлекса и опознавательных пунктов. Перфорации заживают с формированием рубца, в некоторых случаях в области рубцов происходит отложение солей кальция – петрификатов [11, 12].

ТЕРАПИЯ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

Терапия ОСО зависит от стадии развития заболевания и клинических проявлений, направлена на скорейшее разрешение воспалительного процесса и предотвращение прогресса заболевания и развития осложнений.

Патогенетическая терапия показана на 1-й и 2-й стадии развития ОСО и основана на восстановлении функции слуховой трубы и нормализации носового дыхания (разгрузочная – интраназальная терапия) [13].

Применяют промывание полости носа физиологическим или нормализованным раствором морской соли (туалет носа у маленьких детей проводят с использованием отсасывающих слизь устройств), деконгестанты (недлительными курсами), назначают противоотечную, муколитическую, а также топическую антибактериальную терапию [14, 15].

Симптоматическая терапия включает в себя купирование болевого синдрома системно нестероидными

противовоспалительными средствами (НПВС). Местно используются ушные капли, содержащие НПВС и лидокаин, а также спиртосодержащие ушные капли.

При неперфоративной форме ОСО у детей в случаях значительного выбухания барабанной перепонки при выраженном болевом синдроме и нарастании воспалительных явлений осуществляют парацетез барабанной перепонки под общим обезболиванием. Также его проводят в случаях стертой клинической симптоматики при ухудшении состояния пациента, несмотря на проводимую антибиотикотерапию.

В качестве местной анальгезирующей терапии при ОСО у детей чаще всего используют ушные капли, содержащие неопиодный анальгетик-антипиретик феназон (40 мг) и лидокаина гидрохлорид (10 мг). Феназон относится к нестероидным противовоспалительным лекарственным средствам и оказывает противовоспалительное действие, свойственное неселективным ингибиторам циклооксигеназы, а лидокаин дает местный обезболивающий эффект. Наполнитель состоит из 95% этилового спирта, глицерина, тиосульфата натрия. Феназон также протектирует эффект местной анестезии лидокаина. Комбинация феназона и лидокаина сокращает время наступления анестезии, увеличивает ее длительность и выраженность. Физиологическое действие данных комбинированных капель основано на стимуляции разжижения, дренажа и эвакуации слизи из полости среднего уха через барабанную перепонку (транстимпанический путь), а также на усилении оттока слизи через внутреннюю слуховую трубу и активации местной резорбции [15].

По данным проведенных исследований российских авторов отмечается значительный анальгезирующий и противовоспалительный эффект комбинированных капель (феназон/лидокаин) при катаральном ОСО у детей старшего возраста уже в течение 10 мин с момента применения капель, а максимальный эффект достигался через 30 мин после начала использования. Также при их применении в течение 3–4 дней зафиксировано достоверное ($p < 0,5$) уменьшение инфильтрации и отечности барабанной перепонки, побочного эффекта не было выявлено [16].

Анализ результатов лечения пациентов с ОСО показал, что применение топических антибиотиков при отсутствии перфорации в барабанной перепонке и воспаления кожи наружного слухового прохода является нерациональным, поскольку они не проникают в барабанную полость через воспаленную и утолщенную барабанную перепонку. Более правильно использовать препараты местного противовоспалительного и анальгезирующего действия, что, наряду с применением разгрузочно-ирригационной терапии, обеспечит максимальный противоотечный и обезболивающий эффект и профилактирует развитие перфорации [17, 18].

С учетом развития ОСО на фоне вирусных инфекций и нарастания антибиотикорезистентности системная антибактериальная терапия должна применяться только по строгим показаниям.

Показания к назначению антибиотиков [19, 20]:

- Дети в возрасте < 6 мес.
- Дети от 6 мес. до 2 лет при двустороннем ОСО.
- Дети от 6 мес. до 2 лет с тяжелым течением ОСО или ухудшением на фоне симптоматической терапии.
- Все пациенты с тяжелым течением ОСО (лихорадка >39 °С, выраженная оталгия).
- Оторрея.
- Пациенты с хроническим гнойным отитом.
- Все пациенты с отитом и ИДС.
- Врожденные аномалии челюстно-лицевой области (дефекты твердого неба).
- Отсутствие положительной динамики в течение 48 ч.
- Невозможность контрольного осмотра ребенка в течение 3 дней.

Одновременно с системной антибиотикотерапией для облегчения болевого синдрома и уменьшения отека барабанной перепонки показано назначение комбинированных капель (феназон/лидокаин) в доперфоративной стадии ОСО. Согласно рекомендациям по применению препарата, капли следует закапывать в наружный слуховой проход в теплом виде по 4 капли 2–3 раза в сутки в течение 7–10 дней, применение разрешено начиная с детей грудного возраста.

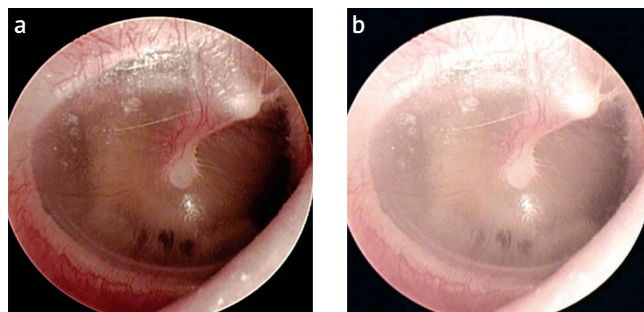
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент К., 11 лет. Жалобы на затруднение носового дыхания, гнойные выделения из носа, заложенность, «хлюпанье» и боли в ушах, усиливающиеся при глотании. Со слов матери, у ребенка ночью появился храп, спит плохо, есть дневная сонливость. Ребенок часто болеет ОРВИ, имеет пищевую аллергию на цитрусовые и шоколад. Носовое дыхание затруднено периодически. Последнее заболевание в течение 6 дней, на фоне сильного сморкания в течение суток отмечает боли и заложенность ушей.

При осмотре эндоскопом в носу слизистая воспалена и отечна, отделяемое густое, слизисто-гнойное, обильное, отмечается умеренная девиация носовой перегородки влево, в носоглотке аденоиды 2–3-й степени с явлениями воспаления, тубарные валики утолщены и воспалены, в ротоглотке отсечено затекание по задней стенке с явлениями фарингита. При осмотре ушей выявлена значительная втянутость барабанных перепонки с явлениями воспаления. На аудиограмме отмечен костно-воздушный интервал 15–20 дБ, на тимпанограмме типа С – с двух сторон. Пациенту была назначена комплексная топическая терапия, включающая ирригационную терапию, – промывание полости носа нормализованным раствором морской соли, топические деконгестанты и антибиотики в соответствии с возрастом, перорально муколитики сроком на 7 дней. Для купирования ушных болей и заложенности назначены комбинированные ушные капли (феназон/лидокаин) по 3–4 капли 3 раза в день в течение 7 дней. На фоне проводимой терапии отмечен регресс симптомов и значительная положительная динамика при осмотре (рис. 1–3).

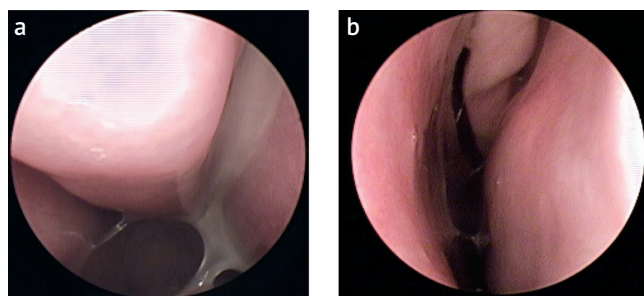
● **Рисунок 1.** Барабанная перепонка справа (а – до лечения, б – после лечения)

● **Figure 1.** Right eardrum (a – before treatment, b – after treatment)



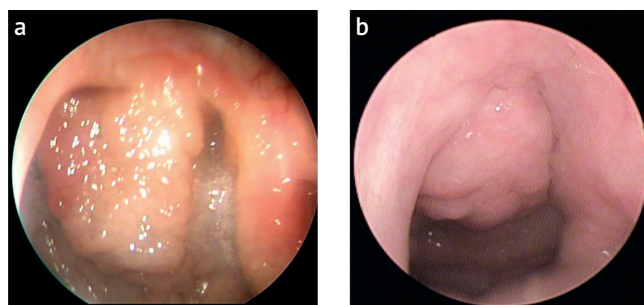
● **Рисунок 2.** Левая половина носа (а – до лечения, б – после лечения)

● **Figure 2.** Left half of the nose (a – before treatment, b – after treatment)



● **Рисунок 3.** Носоглотка (а – до лечения, б – после лечения)

● **Figure 3.** Nasopharynx (a – before treatment, b – after treatment)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенных клинических исследований и приведенного клинического примера в состав комбинированной терапии острых доперфоративных средних отитов рекомендовано включение комбинированных ушных капель (феназон/лидокаин) в качестве местного анальгезирующего и противовоспалительного препарата, обладающего эффективным действием и хорошей переносимостью во всех возрастных группах.



Поступила / Received 08.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2020
Принята в печать / Accepted 30.09.2020

Список литературы

1. Солдатов И.Б. *Лекции по оториноларингологии*. М.: Медицина; 1990. 280 с. Режим доступа: <https://bookree.org/reader?file=480210>.
2. Rosenfeld R.M., Bluestone C.D. (eds.). *Evidence based otitis media*. 2nd ed. Hamilton: B.C. Decker; 2003. 529 p.
3. Локишина Э.Э., Зайцева О.В. Современный подход к терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(3):54–58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-terapii-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey>.
4. Cherpillod J. Acute otitis media in children. *Int J Gen Med*. 2011;4:421–423. doi: 10.2147/IJGM.S10309.
5. Froom J., Culpepper L., Green L.A., de Melker R.A., Grob P., Heeren T., van Balen F. Cross-National Study of Acute Otitis Media: Risk Factors, Severity, and Treatment at Initial Visit. Report from the International Primary Care Network (IPCN) and the Ambulatory Sentinel Practice Network (ASPEN). *J Am Board Fam Pract*. 2001;14(6):406–417. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11757882/>.
6. Howard D.H., McGowan J.E. Jr. Initial and follow-up costs by treatment outcome for children with respiratory infections. *Pediatrics*. 2004;113(5):1352–1356. doi: 10.1542/peds.113.5.1352.
7. Greenberg D., Bilenko N., Liss Z., Shagan T., Zamir O., Dagan R. The burden of acute otitis media on the patient and the family. *Eur J Pediatr*. 2003;162(9):576–581. doi: 10.1007/s00431-003-1260-5.
8. Boruk M., Lee P., Faynzilbert Y., Rosenfeld R.M. Caregiver well-being and child quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(2):159–168. doi: 10.1016/j.otohns.2006.09.005.
9. Карнеева О.В., Поляков Д.П., Гуров А.В., Рязанцев С.В., Максимова Е.А., Казанова А.В. *Отит средний острый. Клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/2019/KP314%20Отит%20средний%20острый.pdf>.
10. Косыков С.Я., Лопатин А.С. Современные принципы лечения острого среднего, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита. *РМЖ*. 2002;(20):1–11. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennye_principy_lecheniya_ostrogo_srednego_zatyanyuvshegosya_i_recidiviruyushchego_ostrogo_srednego_otita.
11. Haggard M. Otitis media: prospects for prevention. *Vaccine*. 2008;26(Suppl. 7):G20–G24. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.11.009.
12. Daly K.A., Hoffman H.J., Kvaerner K.J., Kvestad E., Casselbrant M.L., Homoe P., Rovers M.M. Epidemiology, natural history, and risk factors: panel report from the ninth international research conference on otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(3):231–240. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.09.006.
13. Adam D., Federspil P., Lukes M., Petrowicz O. Therapeutic properties and tolerance of procaine and phenazone containing ear drops in infants and very young children. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(10):504–512. doi: 10.1055/s-0031-1296434.
14. Гарашенко Т.И., Кириченко И.М. Мукорегуляторы в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваний среднего уха у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(5):50–55. doi: 10.20953/1817-7646-2016-5-50-55.
15. Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М. Новые подходы к лечению острых респираторных инфекций у часто болеющих детей (результаты многоцентрового исследования по программе ЧИБИС). *Педиатрия*. 2006;(1):24–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyye-podhody-k-lecheniyu-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-chasto-boleyuschih-detey-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya-po>.
16. Минасян В.С., Бондаренко М.Г. Применение препарата Отипакс при остром среднем отите у новорожденных и детей грудного возраста. *Вестник оториноларингологии*. 2004;(4):44.
17. François M. Efficacy and tolerance of a local application of phenazone and chlorhydrate lidocaine (Otipax) in infants and children with congestive otitis. *Ann Pediatr*. 1993;40(7):481–484. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239401/>.
18. Deniz Y., van Uum Rick T., de Hoog M. L. A., Schilder A. G. M., Damoiseaux R. A. M. J., Venekamp R. P. Impact of acute otitis media clinical practice guidelines on antibiotic and analgesic prescriptions: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2018;103(6):597–602. doi: 10.1136/archdischild-2017-314103.
19. Свистушкин В.М., Морозова С.В., Волкова К.Б. Рациональное решение проблемы местного симптоматического лечения при остром среднем отите. *Медицинский совет*. 2018;(8):42–45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-42-45.
20. Thomas J.P., Berner R., Zahnert T., Dazert S. Acute Otitis Media – A Structured Approach. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(9):151–159. doi: 10.3238/arztebl.2014.0151.

References

1. Soldatov I.B. *Lectures on otorhinolaryngology*. Moscow: Meditsina; 1990. 288 p. (In Russ.) Available at: <https://bookree.org/reader?file=480210>.
2. Rosenfeld R.M., Bluestone C.D. (eds.). *Evidence based otitis media*. 2nd ed. Hamilton: B.C. Decker; 2003. 529 p.
3. Lokshina E.E., Zaytseva O.V. Modern approach to the treatment of acute respiratory infections in children. *Pediatrya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(3):54–58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-terapii-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey>.
4. Cherpillod J. Acute otitis media in children. *Int J Gen Med*. 2011;4:421–423. doi: 10.2147/IJGM.S10309.
5. Froom J., Culpepper L., Green L.A., de Melker R.A., Grob P., Heeren T., van Balen F. Cross-National Study of Acute Otitis Media: Risk Factors, Severity, and Treatment at Initial Visit. Report from the International Primary Care Network (IPCN) and the Ambulatory Sentinel Practice Network (ASPEN). *J Am Board Fam Pract*. 2001;14(6):406–417. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11757882/>.
6. Howard D.H., McGowan J.E. Jr. Initial and follow-up costs by treatment outcome for children with respiratory infections. *Pediatrics*. 2004;113(5):1352–1356. doi: 10.1542/peds.113.5.1352.
7. Greenberg D., Bilenko N., Liss Z., Shagan T., Zamir O., Dagan R. The burden of acute otitis media on the patient and the family. *Eur J Pediatr*. 2003;162(9):576–581. doi: 10.1007/s00431-003-1260-5.
8. Boruk M., Lee P., Faynzilbert Y., Rosenfeld R.M. Caregiver well-being and child quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(2):159–168. doi: 10.1016/j.otohns.2006.09.005.
9. Karneeva O.V., Polyakov D.P., Gurov A.V., Ryzantsev S.V., Maksimova E.A., Kazanova A.V. *Approved clinical recommendations of RF on acute middle otitis*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/2019/KP314%20Отит%20средний%20острый.pdf>.
10. Kosyakov S.Ya., Lopatin A.S. Modern principles of treatment of acute middle, protracted and recurrent acute otitis media. *RMZH = RMI*. 2002;(20):1–11. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennye_principy_lecheniya_ostrogo_srednego_zatyanyuvshegosya_i_recidiviruyushchego_ostrogo_srednego_otita.
11. Haggard M. Otitis media: prospects for prevention. *Vaccine*. 2008;26(Suppl. 7):G20–G24. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.11.009.
12. Daly K.A., Hoffman H.J., Kvaerner K.J., Kvestad E., Casselbrant M.L., Homoe P., Rovers M.M. Epidemiology, natural history, and risk factors: panel report from the ninth international research conference on otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(3):231–240. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.09.006.
13. Adam D., Federspil P., Lukes M., Petrowicz O. Therapeutic properties and tolerance of procaine and phenazone containing ear drops in infants and very young children. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(10):504–512. doi: 10.1055/s-0031-1296434.
14. Garashchenko T.I., Kirichenko I.M. Mucoregulators in treatment of acute and chronic diseases of the nose and paranasal sinuses, nonsuppurative diseases of the middle ear in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(5):50–55. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2016-5-50-55.
15. Samsygina G.A., Fitilev S.B., Levin A.M. New approaches to the treatment of acute respiratory infections in frequently ill children (results of a multicenter study under the CHIBIS program). *Pediatrya = Pediatrics*. 2006;(1):24–27. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyye-podhody-k-lecheniyu-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-chasto-boleyuschih-detey-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya-po>.
16. Minasyan V.S., Bondarenko M.G. Use of Otipax in acute otitis media in newborns and infants. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik Otorinolaringologii*. 2004;(4):44. (In Russ.).
17. François M. Efficacy and tolerance of a local application of phenazone and chlorhydrate lidocaine (Otipax) in infants and children with congestive otitis. *Ann Pediatr*. 1993;40(7):481–484. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239401/>.
18. Deniz Y., van Uum Rick T., de Hoog M. L. A., Schilder A. G. M., Damoiseaux R. A. M. J., Venekamp R. P. Impact of acute otitis media clinical practice guidelines on antibiotic and analgesic prescriptions: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2018;103(6):597–602. doi: 10.1136/archdischild-2017-314103.
19. Svistushkin V.M., Morozova S.V., Volkova K.B. Rational solution of the problem of local symptomatic treatment in acute otitis media. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(8):42–45. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-42-45.
20. Thomas J.P., Berner R., Zahnert T., Dazert S. Acute Otitis Media – A Structured Approach. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(9):151–159. doi: 10.3238/arztebl.2014.0151.

Информация об авторе:

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: loririna@yandex.ru

Information about the author:

Irina M. Kirichenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: loririna@yandex.ru

Кашель у детей: самая частая проблема в педиатрии

С.Б. Крутихина✉, ORCID: 0000-0001-7516-5756, e-mail: svetulkakru@gmail.com

А.В. Мелешкина, ORCID: 0000-0002-4125-0335

Е.А. Яблокова, ORCID: 0000-0003-3364-610X

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Кашель является распространенной проблемой в детском возрасте, что приводит к частым посещениям педиатра, влияет на качество жизни, а также несет материальные потери для семьи и общества. В педиатрической практике кашель чаще всего связан с острыми респираторными инфекциями, которые могут отмечаться у детей до 5–8 раз в год. С данной проблемой к педиатрам обращается 50–70% детей до 1 года и 30–60% детей школьного возраста. При обследовании пациентов с кашлем наиболее частыми причинами рецидивирующего кашля может быть бронхиальная астма, затяжной бактериальный бронхит, хронические ЛОР-заболевания, гастроэзофагеальный рефлюкс, а также бронхиальная реактивность после респираторно-синцитиальной, риновирусной или коклюшной инфекций. При влиянии внешних факторов у детей может снижаться мукоцилиарный клиренс, что способствует развитию инфекций. Эффективность кашля у детей, особенно раннего возраста, зависит от выраженности кашлевого рефлекса, бронхиальной проходимости, вязкости бронхиального секрета. Выбор терапии, влияющей на кашель, должен учитывать возрастные особенности и этиологию кашля. При длительном кашле необоснованное лечение антибиотиками приводит к увеличению риска развития резистентности к антибактериальным препаратам. Кодеинсодержащие препараты, учитывая их потенциальный побочный эффект в виде угнетения дыхания и опиоидной токсичности, не рекомендованы к применению у детей в возрасте до 12 лет. Альтернативой при лечении кашля являются фитопрепараты с комплексным действием: противовоспалительным, бронхолитическим, отхаркивающим и муколитическим.

Ключевые слова: кашель острый, хронический кашель, мукоцилиарный клиренс, дети, фитотерапия

Для цитирования: Крутихина С.Б., Мелешкина А.В., Яблокова Е.А. Кашель у детей: самая частая проблема в педиатрии. *Медицинский совет*. 2020;(18):53–57. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-53-57.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cough in children: the most common problem in pediatrics

Svetlana B. Krutikhina✉, ORCID: 0000-0001-7516-5756, e-mail: svetulkakru@gmail.com

Angelina V. Meleshkina, ORCID: 0000-0002-4125-0335

Ekaterina A. Yablokova, ORCID: 0000-0003-3364-610X

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Cough is a common problem in childhood, which leads to frequent paediatrician visits, affects the quality of life, and causes material losses to the family and society. In pediatric practice, cough is most often associated with acute respiratory infections, which can develop in children up to 5–8 times a year. 50–70% of children under 1 year old and 30–60% of school age children visit pediatricians with this problem. Examination of patients with cough shows that the most common causes of recurrent cough may include bronchial asthma, lingering bacterial bronchitis, chronic ENT diseases, gastroesophageal reflux, as well as bronchial reactivity after respiratory syncytial, rhinovirus or pertussis infections. Mucociliary clearance in children may decrease under the influence of external factors, which contributes to the development of infections. The effectiveness of cough in children, especially young children, depends on the severity of the cough reflex, bronchial patency, viscosity of bronchial secretion. The choice of therapy to treat cough should take into account the age and etiology of the cough. The inappropriate antibiotic therapy for prolonged cough increases the risk of developing antibiotic resistance. Due to potential side effect in the form of respiratory depression and opioid toxicity, codeine-containing drugs are not recommended for use in children under 12 years of age. An alternative to cough drugs is herbal medicines with compound effect: anti-inflammatory, bronchodilator, expectorant and mucolytic.

Keywords: acute cough, chronic cough, mucociliary clearance, children, phytoterapy

For citation: Krutikhina S.B., Meleshkina A.V., Yablokova E.A. Cough in children: the most common problem in pediatrics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):53–57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-53-57.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является распространенной проблемой в детском возрасте, что приводит к частым посещениям педиатра, влияет на качество жизни, а также несет материальные потери для семьи и общества [1]. Кашель является неспецифическим симптомом различных заболеваний. В педиатрической практике кашель чаще всего связан с острыми респираторными инфекциями, которые могут отмечаться у детей до 5–8 раз в год [2]. У более чем 90% детей кашель, вызванный ОРВИ, проходит к третьей неделе болезни [3]. Но в некоторых случаях кашель может наблюдаться у детей более длительно или носить рецидивирующий характер. С данной проблемой к педиатрам обращается 50–70% детей до 1 года и 30–60% детей школьного возраста [3].

ПРИЧИНЫ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

При обследовании пациентов с кашлем наиболее частыми причинами рецидивирующего кашля может быть бронхиальная астма, затяжной бактериальный бронхит, хронические ЛОР-заболевания, гастроэзофагеальный рефлюкс, а также повышенная бронхиальная реактивность после респираторно-синцитиальной риновирусной или коклюшной инфекций [4]. В исследовании, проведенном в Лестершире (Великобритания) [2], было обследовано 22 840 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Учитывались, помимо возраста, пола, этнической принадлежности, и такие факторы, как низкий вес при рождении, курение матери или других родственников, посещение ребенком детских дошкольных учреждений, образование родителей и материальный достаток семьи, семейный анамнез по аллергическим заболеваниям. При оценке кашля учитывались провоцирующие ситуации: физическая активность/игры, смех/плач, реакция на домашнюю пыль или пыльцу, наличие домашних животных, реакция на еду/напитки. Большинство родителей связывали наличие кашля у своих детей с ОРВИ (70%). Распространенность кашля, не связанного с ОРВИ, увеличивалась с возрастом с 34% у детей первого года жизни до 55% у детей в возрасте 14–17 лет. Ночной кашель отмечался у 25% детей с пиком частоты в 3–4-летнем возрасте. После физических упражнений или игр отмечали кашель 10% детей в возрасте до 1 года с последующим увеличением до 26% в старшей возрастной группе. Смех или плач провоцировали кашель у детей во всех возрастных группах (18–26%). Распространенность кашля, вызванного домашней пылью, увеличивалась с 2% у самых маленьких детей до 14% у самых старших. Кашель, вызванный пылью, увеличивался с 10% у детей 3–4 лет до 15% у детей 7–9 лет. Кашель, связанный с едой и напитками, отмечался у 11% младенцев и у 6% детей в возрасте 7–9 лет, при этом в этой группе детей в два раза чаще встречался ночной кашель. Мальчики до шестилетнего возраста чаще, чем девочки, отмечали ночной кашель, кашель во время физической нагрузки, при контакте с пылью и с

домашними животными. Девочки-подростки чаще отмечали ночной кашель и кашель во время еды или смеха. Распространенность кашля была в 2–10 раз выше у детей с хрипами по сравнению с детьми без хрипов.

Другое исследование включало 85 детей с хроническим кашлем в возрасте от рождения до 5 лет [5]. Наиболее частой причиной хронического кашля в этой возрастной группе (37,6%) была инфекционная природа, в 31,8% отмечался кашлевой вариант бронхиальной астмы, в 18,8% причиной кашля была гиперреактивность бронхов после респираторной инфекции, небольшая доля детей имела симптоматический кашель как одно из проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и аллергических реакций. Подобная тенденция отмечалась и в более ранних исследованиях [6].

Для выявления причин кашля необходимо обращать внимание на длительность и характер кашля, наличие ринита и синусита, хрипов, факторы риска попадания инородных тел, применение лекарственных препаратов (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)), аллергические заболевания в семье, состояние окружающей среды.

ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Защитными механизмами являются кашель, анатомические и аэродинамические барьеры и иммунные механизмы. Поверхность дыхательных путей выстлана реснитчатым эпителием и покрыта слоем слизи, при согласованном взаимодействии этих компонентов обеспечивается эффективный мукоцилиарный клиренс. Некоторые факторы внешней среды могут влиять на мукоцилиарный клиренс: так, например, при низкой температуре и влажности реснитчатые клетки снижают свою активность и мукоцилиарный клиренс замедляется, что способствует развитию инфекций. И наоборот, высокая влажность усиливает мукоцилиарный клиренс. При изменении вязкости слизи, которая наблюдается у больных с бронхиальной астмой и муковисцидозом, скорость мукоцилиарного клиренса также снижается [7].

Кашель как защитный механизм напрямую связан с мукоцилиарным клиренсом и является важным звеном системы местной защиты органов дыхания в сочетании с трахеобронхиальным эпителием. Самая частая причина острого кашля у детей – вирусные или вирусно-бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, при которых происходит нарушение образования и эвакуации трахеобронхиального секрета (избыточное образование и/или повышение вязкости бронхиального секрета) и, как следствие, нарушение мукоцилиарного транспорта [8]. На первых этапах при проникновении инфекционных агентов в слизистую оболочку дыхательных путей проявляется защитная реакция в виде гиперсекреции более вязкой слизи с повышенными адгезивными свойствами, уменьшается функциональная активность реснитчатого эпителия, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Также отмеча-

ется снижение продукции секреторного иммуноглобулина (Ig) А, интерферона, лактоферрина и лизоцима. Таким образом, создаются благоприятные условия для колонизации бронхов патогенной микрофлорой и развития бронхиальной обструкции. В данной ситуации кашель является эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева [9]. При этом необходимо помнить, что эффективность кашля у детей, особенно раннего возраста, зависит от выраженности кашлевого рефлекса, бронхиальной проходимости, вязкости бронхиального секрета [10].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ОСТРОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Подходы к терапии кашля при ОРИ у детей по-прежнему дискуссионны. Респираторные заболевания являются наиболее распространенной причиной назначения антибиотиков в первичном медицинском звене, хотя не всегда их назначение оправданно. Необоснованное лечение антибиотиками приводит к увеличению риска развития резистентности к антибактериальным препаратам [11].

Кодеинсодержащие препараты, учитывая их потенциальный побочный эффект в виде угнетения дыхания и опиоидной токсичности, не рекомендованы к применению у детей в возрасте до 12 лет [12]. Некоторые исследования [13] показали, что при лечении острого кашля на фоне острых респираторных инфекций у детей применение противовоспалительных и антигистаминных препаратов имеет такую же эффективность, как и плацебо. Бронходилататоры (бета₂-агонисты также не эффективны при остром кашле у детей, не страдающих бронхиальной астмой) [14]. Другое исследование показало, что мед облегчает симптомы кашля в большей степени, чем плацебо и декстрометорфан, а также лучше влияет на продолжительность кашля, чем плацебо и сальбутамол [15]. Однако необходимо учитывать, что применение меда может вызывать аллергические реакции, особенно у детей младше 1 года.

Муколитическая терапия является важной задачей в комплексном лечении заболеваний органов дыхания у детей, выбор препарата должен быть индивидуальным, учитывать возрастные особенности детского организма и переносимость препаратов. Среди муколитических препаратов в педиатрической практике используются отхаркивающие препараты рефлекторного действия, муколитики, секретолитики, мукоурегуляторы, комбинированные препараты.

Британские педиатрические рекомендации по применению препаратов от кашля говорят о том, что у детей до 6 лет без рецепта не должны использоваться препараты с бромфенирамином, хлорфенамином малеатом, дифенгидрамином, доксиламином, прометазинном, трипролидином (антигистаминные препараты); декстрометорфан или фолкодин (средства от кашля); гвайфенезин или ипекакуана (отхаркивающие средства). Комбинированные лекарственные препараты можно использо-

вать у детей в возрасте 6–12 лет не более 5 дней. Также нельзя использовать 2 и более препарата от кашля одновременно [15–17]. Известно, что применение синтетических препаратов для лечения кашля у детей нередко сопряжено с высокими рисками развития побочных эффектов, или лекарственные средства ограничены в применении для педиатрической практики. Поэтому для лечения острого кашля у детей целесообразно применение официальных фитопрепаратов комплексного действия в виду их эффективности и безопасности. Так, например, лечебные свойства тимьяна и плюща в лечении кашля давно известны. Растительным препаратом, в состав которого входят жидкие экстракты травы тимьяна (*Thymus vulgaris*) и листьев плюща (*Hedera helix*), является сироп Бронхипрет (разрешен к применению у детей с 3-месячного возраста). В состав таблетированной формы входят сухие экстракты тимьяна и корня первоцвета (*Primulae radix*). Растительные компоненты, входящие в состав препарата Бронхипрет, оказывают бронхолитическое, секретолитическое, противовоспалительное и отхаркивающее действие¹.

Эффективность и безопасность применения препарата Бронхипрет, а также его противовоспалительный эффект у детей доказаны во многих исследованиях. У 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет с симптомами ОРИ, получавших монотерапию лекарственным препаратом Бронхипрет, было отмечено уменьшение длительности периода кашля и аускультативной симптоматики, снижение частоты назначения антибактериальной терапии при наблюдении в динамике, случаев отмены из-за плохой переносимости отмечено не было [18]. В других исследованиях был продемонстрирован противовоспалительный эффект препарата. Под наблюдением находились 54 ребенка, находящихся на диспансерном наблюдении в группе рекуррентных респираторных инфекций [3]. В группе детей, которые получали Бронхипрет, в более ранние сроки нормализовалась температура тела; выраженность катаральных явлений уменьшилась с 3 сут. заболевания, отмечена позитивная динамика показателей активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ). На фоне приема сиропа и таблеток Бронхипрет также не было отмечено нежелательных явлений, отмечалась хорошая переносимость препарата и комплаентность лечения. У взрослых пациентов с острым бронхитом также сокращались сроки лечения и симптомы кашля [19, 20].

Хорошая переносимость сиропа Бронхипрет также была подтверждена в исследовании с участием 1 234 детей от 0 до 17 лет. Лишь у двух пациентов были временные реакции в процессе лечения (боль в животе, легкая тошнота) [12].

Важно также отметить, что в сравнении с такими муколитиками, как амброксол и ацетилцистеин, Бронхипрет также показал свою эффективность. Проведенное в 2005 г. исследование показало, что Бронхипрет имеет

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бронхипрет ТП ЛС-001464-301211, Бронхипрет сироп ЛС-000181-050410.

более благоприятное соотношение пользы и риска, чем синтетические муколитики (амброксол и ацетилцистеин), как по муколитическому, так и по противовоспалительному эффекту [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение кашля у детей является актуальной проблемой педиатрии. Кашель может быть симптомом очень большого количества заболеваний, важна

своевременная диагностика основного заболевания. При явлениях респираторных инфекций кашель является защитной реакцией организма. Препараты, которые подавляют кашлевой рефлекс, должны ограниченно использоваться у детей. Препараты растительного происхождения являются безопасной и эффективной альтернативой при лечении кашля у детей.



Поступила / Received 10.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.07.2020
Принята в печать / Accepted 01.09.2020

Список литературы

- Thompson M., Cohen H.D., Vodicka T.A., Blair P.S., Buckley D.I., Heneghan C., Hay A.D. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. doi: 10.1136/bmj.f7027.
- Jurca M., Ramette A., Dogaru C.M., Goutaki M., Spycher B.D., Latzin P. et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177485. doi: 10.1371/journal.pone.0177485.
- Сафина А.И. Кашель у детей с простудой: эффективность и новые возможности фитотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(2):90–94. doi:10.21518/2079-701X-2019-2-90-94.
- Chang A.B., Robertson C.F., Van Asperen P.P., Glasgow N.J., Mellis C.M., Masters I.B. et al. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*. 2012;142(4):943–950. doi: 10.1378/chest.11-2725.
- Chen X., Peng W.-S., Wang L. Etiology analysis of nonspecific chronic cough in children of 5 years and younger. *Medicine*. 2019;98(3):e13910. doi: 10.1097/MD.00000000000013910.
- Usta Guc B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J*. 2014;8(3):330–337. doi: 10.1111/crj.12076.
- Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4):a028241. doi: 10.1101/cshperspect.a028241.
- Ильenkova H.A. Кашель у детей: причины, диагностические подходы, лечение. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018;(1):57–62. doi: 10.26442/2413-8460_2018.1.57-62.
- Geppe N.A., Дронов И.А., Баяндина Г.Н. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей. *Доктор.Ру*. 2017;(4):14–18. Режим доступа: <https://www.journaldoctor.ru/upload/iblock/598/2.pdf>.
- Косенкова Т.В. Особенности муколитической терапии в педиатрической практике. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):54–59. doi: 10.20953/1817-7646-2016-4-54-59.
- Prentice B., Jaffé A. Antibiotics for prolonged wet cough in children. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(1):110–113. doi: 10.1111/jpc.14300.
- Gardiner S.J., Chang A.B., Marchant J.M., Petsky H.L. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(7):CD011914. doi: 10.1002/14651858.CD011914.pub2.
- Smith S., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
- Shields M., Bush A., Everard M., McKenzie S., Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(S3):1–15. doi: 10.1136/thx.2007.077370.
- Oduwole O., Meremikwu M.M., Ouo-Ita A., Udoh E.E. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD007094. doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub3.
- Paediatric Formulary Committee. *BNF for Children (BNFC) 2018–2019*. 1120 p. Available at: <http://infinity.wecabrio.com/857113364-bnf-for-children-bnfc-2018-2019.pdf>.
- Зайцева О.В. Кашель у детей: рациональный выбор терапии. *Медицинский совет*. 2016;(16):68–72. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-68-72.
- Руженцова Т.А., Будаковская А.В., Горелов А.В. Фитотерапия в лечении острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ*. 2014;(21):1538. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Fitoterapiya_v_lechenii_ostryh_respiratornyh_infekciy_u_detey.
- Mastalerz-Migas A., Doniec Z., Pluta T. Bronchipret TE® in therapy of acute infections of the respiratory tract. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(258):255–257. (In Polish) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298963>.
- Marzian O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. Non-interventional postmarketing surveillance study confirms the benefit and safety of a syrup made of extracts from thyme and ivy leaves. *MMW Fortschr Med*. 2007;149(27–28):69–74. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17619603>.
- Ismail C., Willer G., Steindl H. Бронхипрет и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. *Фарма-тека*. 2005;(19):86–90. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6365>.

References

- Thompson M., Cohen H.D., Vodicka T.A., Blair P.S., Buckley D.I., Heneghan C., Hay A.D. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. doi: 10.1136/bmj.f7027.
- Jurca M., Ramette A., Dogaru C.M., Goutaki M., Spycher B.D., Latzin P. et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177485. doi: 10.1371/journal.pone.0177485.
- Safina A.I. Coughing in children with colds: efficacy and new possibilities for phytotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):90–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-90-94.
- Chang A.B., Robertson C.F., Van Asperen P.P., Glasgow N.J., Mellis C.M., Masters I.B. et al. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*. 2012;142(4):943–950. doi: 10.1378/chest.11-2725.
- Chen X., Peng W.-S., Wang L. Etiology analysis of nonspecific chronic cough in children of 5 years and younger. *Medicine*. 2019;98(3):e13910. doi: 10.1097/MD.00000000000013910.
- Usta Guc B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J*. 2014;8(3):330–337. doi: 10.1111/crj.12076.
- Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4):a028241. doi: 10.1101/cshperspect.a028241.
- Ilenkova N.A. Cough in children: causes, diagnostic approaches, treatment. *Pediatrica (Pril. k zhurn. Consilium Medicum) = Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;(1):57–62. (In Russ.) doi: 10.26442/2413-8460_2018.1.57-62.
- Geppe N.A., Дронов И.А., Байандина Г.Н. Approaches to Treating Acute Respiratory Infections in Children. *Doktor. Ru = Doctor.Ru*. 2017;(4):14–18. (In Russ.) Available at: <https://www.journaldoctor.ru/upload/iblock/598/2.pdf>.
- Kosenkova T.V. Features of mukolitic therapy in pediatric practice. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):54–59. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2016-4-54-59.
- Prentice B., Jaffé A. Antibiotics for prolonged wet cough in children. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(1):110–113. doi: 10.1111/jpc.14300.
- Gardiner S.J., Chang A.B., Marchant J.M., Petsky H.L. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(7):CD011914. doi: 10.1002/14651858.CD011914.pub2.
- Smith S., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
- Shields M., Bush A., Everard M., McKenzie S., Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(S3):1–15. doi: 10.1136/thx.2007.077370.
- Oduwole O., Meremikwu M.M., Ouo-Ita A., Udoh E.E. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD007094. doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub3.

16. Paediatric Formulary Committee. *BNF for Children (BNFC) 2018–2019*. 1120 p. Available at: <http://infinity.wecabrio.com/857113364-bnf-for-children-bnfc-2018-2019.pdf>.
17. Zaitseva O.V. Cough in children: rational choice of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(16):68–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-68-72.
18. Ruzhentsova T.A., Budakovskaya A.V., Gorelov A.V. Phytotherapy in the treatment of acute respiratory infections in children. *RMZH = RMJ*. 2014;(21):1538. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Fitoterapiya_v_lechenii_ostryh_respiratornyh_infekciy_u_detey.
19. Mastalerz-Migas A., Doniec Z., Płusa T. Bronchipret TE® in therapy of acute infections of the respiratory tract. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(258):255–257. (In Polish) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298963>.
20. Marzian O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. Non-interventional postmarketing surveillance study confirms the benefit and safety of a syrup made of extracts from thyme and ivy leaves. *MMW Fortschr Med*. 2007;149(27–28S):69–74. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17619603>.
21. Ismail C., Willer G., Steindl H. Bronchipret and synthetic mucolytics in acute bronchitis: a comparative cohort study. *Farmateka = Farmateka*. 2005;19(114):86–90. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/6365>.

Информация об авторах:

Крутихина Светлана Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetulkakru@gmail.com

Мелешкина Ангелина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Information about the authors:

Svetlana B. Krutikhina, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Childhood Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetulkakru@gmail.com

Angelina V. Meleshkina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Ekaterina A. Yablokova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Потенциал использования противокашлевой терапии в педиатрической практике

Э.Л. Рашитова¹
А.М. Закирова^{1✉},
e-mail: azakirova@gmail.com

Т.Б. Мороз²
Д.Т. Шаяпова²

А.Г. Кадриев¹
А.А. Кадриев¹

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Центральная городская клиническая больница №18; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а

Резюме

Введение. Кашель оказывает влияние на качество жизни и является наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. У детей установление патофизиологической причины состояния, связанного с кашлем, имеет особое значение для постановки адекватного диагноза и назначения правильной терапии.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения бутамирата в комплексном лечении дошкольников с острым бронхитом.

Материалы и методы. Инициативное исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и включало 63 пациента с симптомом сухого кашля в возрасте 3–7 лет с диагнозом «острый бронхит». Эффективность терапии оценивали с применением балльной системы. В основной (1) группе – 21 ребенок – использовали ненаркотический противокашлевой препарат центрального действия бутамират по 5 мл сиропа 3 раза в сутки перед едой $4,7 \pm 0,6$ дня. В основной (2) группе – 21 ребенок – применяли бутамират по 25 капель внутрь 4 раза в сутки $4,9 \pm 0,8$ дня. В группе сравнения – 21 ребенок – применяли противокашлевые средства согласно протоколу лечения острого бронхита.

Результаты. У $80,3 \pm 5,4\%$ пациентов основных (1 и 2) групп к четвертому дню лечения бутамиратом по отношению к группе сравнения улучшилось самочувствие ($0,5 \pm 0,07$ балла, $p = 0,032$), уменьшилась интенсивность кашля ($0,1 \pm 0,01$ балла, $p = 0,015$), нивелировался сухой кашель ($0,3 \pm 0,02$ балла, $p = 0,023$), сократился кашлевой период при изнуряющем кашле ($0,2 \pm 0,01$ балла, $p = 0,017$). Статистически значимых различий между обеими основными группами не выявлено. Бутамират ни в одном случае не вызывал угнетения дыхания, нарушений когнитивных функций, не оказывал седативного действия и лекарственной зависимости. В группе сравнения у пациентов самочувствие улучшалось менее интенсивно, характеристики сухого кашля сохранялись более длительно.

Выводы. Бутамират является эффективным и безопасным средством в терапии сухого кашля при остром бронхите у дошкольников.

Ключевые слова: дети, бутамират, сухой кашель, бронхит, дошкольный возраст

Для цитирования: Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Мороз Т.Б., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г., Кадриев А.А. Потенциал использования противокашлевой терапии в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2020;(18):58–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-58-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The potential of the use of antitussive therapy in pediatric practice

Elina L. Rashitova¹
Alfiya M. Zakirova^{1✉},
e-mail: azakirova@gmail.com

Tatiana B. Moroz²
Dilyara T. Shayapova²

Albert G. Kadriev¹
Amir A. Kadriev¹

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420073, Russia

Abstract

Introduction. Coughing affects quality of life and is the most common reason patients seek medical attention. In children, establishing the pathophysiological cause of the condition associated with cough is of particular importance for making an adequate diagnosis and prescribing the correct therapy.

Target. To assess the efficacy and safety of butamirate use in the complex treatment of preschoolers with acute bronchitis.

Materials and methods. The initiative study was carried out in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki and included 63 patients with a dry cough symptom at the age of 3–7 years with a diagnosis of acute bronchitis. The effectiveness of therapy was assessed using a point system. In the main (1) group – 21 children – used a non-narcotic antitussive drug of central action butamirate, 5 ml of syrup 3 times/day before meals for $4,7 \pm 0,6$ days. In the main (2) group – 21 children – butamirate was administered at 25 drops inside 4 times/day for $4,9 \pm 0,8$ days. In the comparison group – 21 children – antitussives were used according to the protocol for the treatment of acute bronchitis.

Results. In $80,3 \pm 5,4\%$ of patients in the main (1 and 2) groups, by the fourth day of treatment with butamirate in relation to the comparison group, the state of health improved ($0,5 \pm 0,07$ points, $p = 0,032$), the intensity of cough decreased ($0,1 \pm 0,01$ points,

$p = 0,015$), dry cough leveled out ($0,3 \pm 0,02$ points, $p = 0,023$), the cough period decreased with exhausting cough ($0,2 \pm 0,01$ points, $p = 0,017$). There were no statistically significant differences between the two main groups. In no case did butamirate cause respiratory depression, impairment of cognitive functions, sedation and drug dependence. In the comparison group, the patients' state of health improved less intensely, the characteristics of dry cough persisted for a longer time.

Conclusions. Butamirate is effective and safe in the treatment of dry cough in acute bronchitis in preschoolers

Keywords: children, butamirate, dry cough, bronchitis, preschool age

For citation: Rashitova E.L., Zakirova A.M., Moroz T.B., Shayapova D.T., Kadriev A.G., Kadriev A.A. Potential for the use of antitussive therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):58–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-58-64.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В нормальных физиологических условиях кашель возникает с основной целью защитить легкие от вдыхаемых раздражителей и удалить нежелательные выделения из дыхательных путей [1, 2]. Клинически этот защитный рефлекс может нарушаться, что приводит к приступам кашля, вызванным относительно безобидными раздражителями [3, 4]. Длительный кашель, экспозиция которого у детей составляет более четырех недель, является одним из самых распространенных симптомов, с которыми сталкиваются врачи-педиатры [5]. Он может существовать как отдельная клиническая проблема или как заметный и вызывающий беспокойство симптом у пациентов с распространенными легочными заболеваниями.

Распространенность различных причин кашля зависит от различных факторов [6, 7]. К ним относятся рассматриваемая популяция и ее возрастной диапазон, борьба с инфекционными заболеваниями и их профилактика, используемые диагностические процедуры, критерии определения болезней и местная система здравоохранения [8, 9]. Кашель значительно влияет на повседневную жизнь пациентов. Это вызывает серьезные проблемы у пациентов и является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью¹ [10].

Существуют различия в определении кашля, характеристиках диагностических процедур, условиях исследования и распространенности основных причин [11]. Среди причин возникновения кашля у детей можно выделить: инфекционно-воспалительный процесс в верхних и нижних отделах дыхательных путей [12]; ирритативное и аллергическое воспаление слизистых респираторного тракта; бронхоспазм; обструкцию дыхательных путей вязким бронхиальным секретом, аспирированными веществами; отек легочной паренхимы и др. [13, 14]. Эти компоненты следует учитывать в клинических рекомендациях по ведению детей с симптомом кашля. Детей с кашлем следует тщательно обследовать с использованием индивидуальных педиатрических протоколов и алгоритмов.

Осведомленность о различных патофизиологических состояниях, связанных с кашлем, имеет важное значение для постановки правильного диагноза и предоставления соответствующего лечения [15]. Лечение показано только

в тех случаях, когда кашель нарушает самочувствие и состояние пациента [16]. При этом всегда следует начинать с устранения его причины. Необходимость в лечении собственно кашля, т. е. в назначении т. н. противокашлевой терапии, возникает главным образом при наличии у ребенка непродуктивного, сухого, навязчивого кашля. Особенность его в том, что он не приводит к эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета и/или не освобождает рецепторы слизистой респираторного тракта от раздражающего воздействия, например при ирритативном, инфекционном или аллергическом воспалении. Следует еще раз подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, непродуктивный кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращения бронхиол. Поэтому целью назначения противокашлевой терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и усиление тем самым эффективности кашля. Таким образом, эффективность противокашлевой терапии заключается, по сути, в усилении кашля при условии перевода его из сухого непродуктивного во влажный, продуктивный [17]. Лечение продуктивного кашля, заключающееся в подавлении кашлевого рефлекса, проводится у детей лишь в особых ситуациях, когда кашель очень интенсивный и изнуряет малыша, сопровождается рвотой, нарушает сон ребенка или когда возникает высокая степень риска развития аспирации (тяжелая патология центральной нервной системы).

Препараты противокашлевого действия принято делить на две основные группы: центрального действия (наркотические и ненаркотические), подавляющие функцию кашлевого центра продолговатого мозга или связанные с ним другие нервные центры мозга и периферического действия. Среди последних выделяют препараты растительного и синтетического происхождения, оказывающие влияние либо на афферентный, либо на эфферентный компонент кашлевого рефлекса, а также имеющие сочетанный эффект.

Противокашлевые препараты центрального действия с наркотическим эффектом (кодеин, дионин, морфин, декстрометорфан) применяются в педиатрии крайне редко – в условиях стационара и по особым показаниям, в основном при онкологических заболеваниях [18, 19] дыхательного тракта (опийные препараты, декстрометорфан), для подавления кашлевого рефлекса при проведе-

¹ National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2015 Emergency Department Summary Tables. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2015_ed_web_tables.pdf.

нии бронхографии, бронхоскопии и других хирургических вмешательствах на дыхательных путях.

Препараты ненаркотического действия (глауцин гидрохлорид, Либексин, Синекод, Тусупрекс, комбинированный препарат Бронхолитин и др.) используются более широко, поскольку оказывают сочетанное действие [20]. Наряду с противокашлевым эффектом, они проявляют обезболивающее, успокаивающее и, как правило, слабое спазмолитическое действие [21]. Показанием к их назначению является настоятельная необходимость подавления кашля (коклюш, очень интенсивный продуктивный кашель при бронхорее, когда имеется реальная угроза аспирации, кашель, связанный с раздражением слизистых надгортанных отделов дыхательных путей вследствие инфекционного или irritативного воспаления) [21–24]. В этих случаях результат от их назначения обычно усиливается при сочетании с препаратами периферического действия с обволакивающим эффектом [25].

Обструктивный синдром в раннем возрасте обусловлен гиперплазией и инфекционно-воспалительным отеком слизистой бронхов, нарушением моторики бронхиол, снижением подвижности секрета из-за его повышенной вязкости и низкого уровня сурфактанта. Следовательно, назначение противокашлевых препаратов центрального действия в этом случае нецелесообразно, поскольку, подавляя кашлевой рефлекс, они способствуют замедлению освобождения дыхательных путей от секрета, ухудшению аэродинамики респираторного тракта. В старшем возрастном периоде эти препараты могут быть полезны в случаях кашля, ассоциированного с умеренным бронхоспазмом. При этом они могут применяться самостоятельно или в дополнении к бронхолитикам и препаратам, подавляющим аллергическое или irritативное воспаление [26].

Противокашлевые средства периферического действия с афферентным эффектом действуют как мягкие анальгетики или анестетики на слизистую оболочку дыхательных путей и уменьшают рефлекторную стимуляцию кашлевого рефлекса. Кроме того, они изменяют образование и вязкость секрета, расслабляют гладкую мускулатуру бронхов. Одним из эффективных афферентных противокашлевых средств периферического действия является увлажнение слизистых. Это прежде всего использование аэрозолей и паровых ингаляций, которые уменьшают раздражение слизистой и снижают вязкость бронхиального секрета. Ингаляции водного пара сами по себе или с добавлением медикаментов (хлорид или бензоат натрия, гидрокарбонат натрия, хлорид аммония, растительные экстракты, такие как эвкалипт) – самый простой, доступный и распространенный метод увлажнения. Наряду с этим может быть использовано обильное питье (включая лечебные чаи, когда сочетаются эфферентный и афферентный механизмы действия), а в тяжелых случаях (в условиях стационара) – внутривенные инфузии жидкостей. Обволакивающие средства также относятся к периферическим противокашлевым средствам афферентного действия. Эти препараты в основном применяются при кашле, возникающем при раздражении слизистой верх-

них надгортанных отделов респираторного тракта. Действие их основано на создании защитного слоя для слизистой оболочки носо- и ротоглотки. Обычно они представляют собой таблетки для рассасывания во рту или сиропы и чаи, содержащие растительные экстракты (эвкалипта, акации, лакрицы, дикой вишни и др.), глицерин, мед и другие компоненты. Местноанестезирующие средства (бензокаин, циклаин, тетракаин) также являются средствами афферентного действия, но используются только в условиях стационара по показаниям, в частности для афферентного торможения кашлевого рефлекса при проведении бронхоскопии или бронхографии. Препараты с эфферентным действием повышают подвижность секрета, как бы улучшая его «скольжение» по слизистой, уменьшают вязкость слизи или усиливают эффективность и силу самого кашлевого механизма [20, 27].

Несмотря на многочисленные фундаментальные клинические исследования, проводимые в мире, подбор адекватной терапии кашля у детей в настоящее время остается актуальным.

Цель

Оценить эффективность и безопасность применения бутамирата в комплексном лечении дошкольников с острым бронхитом.

Задачи

1. Использовать для оценки степени выраженности динамики регресса основных симптомов бронхита балльную систему.
2. Исследовать эффективность терапии различных форм препарата бутамират с целью оценки эффективности и безопасности применения его в комплексном лечении острого бронхита у дошкольников.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Инициативное исследование является продолжением исследования от 2019 г., которое проводилось на базе ГАУЗ «Центральная ГКБ №18» г. Казани [28]. Под наблюдением находилось 63 ребенка с симптомом сухого кашля в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом «острый бронхит». Диагноз поставлен на основании типичных клинических и рентгенологических проявлений. Эффективность терапии оценивали по единому протоколу согласно динамике регресса основных симптомов, для оценки степени выраженности которых была использована балльная система: 0 – отсутствие симптома; 1 – легко выраженный; 2 – умеренно выраженный; 3 – сильно выраженный симптом. Все пациенты были разделены на 3 группы. Основную первую группу составили 21 ребенок, у которых в качестве противокашлевого средства использовали ненаркотический противокашлевой препарат центрального действия бутамират (Синекод®, Novartis Consumer Health SA, Швейцария) по 5 мл сиропа 3 раза в сутки перед едой², длительность лечения препаратом составила в среднем $4,7 \pm 0,6$ дня. В основную вторую группу вошли 21 ребенок, получающих

² Инструкция по применению препарата Синекод сироп. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2915.htm.

в качестве противокашлевой терапии бутамират (Синекод®, Novartis Consumer Health SA) по 25 капель для приема внутрь 4 раза в сутки³, длительность лечения препаратом составила в среднем $4,9 \pm 0,8$ дня. Группу сравнения составили 21 ребенок с симптомом сухого кашля с диагнозом «острый бронхит», которым применялись иные противокашлевые средства.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных компьютерных программ STATISTICA 10,0.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анамнестических, физикальных и при необходимости дополнительных лабораторных и инструментальных данных для правильного выбора противокашлевого лечения необходимо установить диагноз заболевания, вызвавшего кашель у ребенка, и оценить его продуктивность, давность, интенсивность, степень влияния на состояние пациента, характер бронхиального секрета, а также наличие/отсутствие бронхоспазма [29, 30]. Противокашлевая терапия должна назначаться с учетом механизмов действия препаратов (табл. 1) [31].

Бутамират быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, период полувыведения составляет 6 ч, при повторном назначении препарата его концентрация в крови остается линейной и кумуляции не наблюдается⁴. Противокашлевой активностью обладают не только бутамират, но и его метаболиты, образующиеся в крови при гидролизе, – 2-фенилмасляная кислота и диэтиламино этоксиэтанол. Подобно бутамирату, метаболиты обладают почти максимальной (около 95%) степенью связывания с белками плазмы, что обуславливает, помимо всего прочего, их длительный период полувыведения из плазмы. Метаболиты выводятся главным образом с мочой, причем метаболиты с кислой реакцией в значительной степени связаны с глюкуроновой кислотой [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования было установлено, что у подавляющего большинства ($80,3 \pm 5,4\%$, $p = 0,01$) пациентов основных обеих групп на четвертый день лечения препаратом по отношению к группе сравнения улучшилось самочувствие, уменьшилась интенсивность кашля, нивелировался сухой кашель, сократился кашлевой период при изнуряющем кашле (табл. 2).

³ Инструкция по применению препарата Синекод сироп. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2915.htm.

⁴ Там же.

- **Таблица 1.** Основные показания к выбору противокашлевых препаратов в детской практике
- **Table 1.** The main indications for the choice of antitussive drugs in children's practice

Препараты (по механизму действия)	Основные показания к применению	Ограничения к назначению и противопоказания
Центрального действия	Сухой, навязчивый кашель, сопровождающийся болевым синдромом (сухой плеврит, коклюш и др.)	Продуктивный кашель. Ранний возраст ребенка. Продуктивный кашель у детей с поражением центральной нервной системы. Инфекция нижних отделов дыхательных путей. Отек легких. Инородные тела. Аспирация
Увлажняющие	Непродуктивный характер кашля	Сухой плеврит. Инородные тела дыхательных путей. Аспирация жидкостей. Отек легких
Обволакивающие	Непродуктивный кашель при острой респираторной инфекции, ангине, обострении тонзиллита, фарингите и т.д.	Нет
Местноанестезирующие	Проведение медицинских манипуляций на дыхательных путях	Все другие ситуации
Отхаркивающие	Заболевания верхних отделов дыхательных путей. Инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов дыхательных путей у детей старше 3 лет, кашель, ассоциированный с бронхоспазмом (в сочетании с бронхолитиками и противовоспалительными препаратами)	Продуктивный кашель. Ранний возраст ребенка. Высокий риск развития аспирации. Бронхорея любой этиологии. Отек легких
Муколитики	Кашель, обусловленный трудностью отхождения вязкой, густой мокроты из дыхательных путей	Бронхоспазм
Препараты на основе гвайфенезина	Те же	Возраст до 3 лет
Антигистаминные	Аллергический отек слизистой носо- и ротоглотки, бронхорея	Все другие ситуации
Комбинированные препараты	Бронхоспазм, острая респираторная (респираторно-вирусная) инфекция с высокой температурой и кашлем, обусловленным раздражением слизистой верхних отделов дыхательных путей, выраженным ринитом и т.д.	Непродуктивный кашель при инфекционных и неинфекционных заболеваниях нижних отделов дыхательных путей. Бронхоспазм. Отек легких. Инородные тела. Аспирация

● **Таблица 2.** Динамика регресса основных симптомов бронхита в сравниваемых группах

● **Table 2.** Dynamics of regression of the main symptoms of bronchitis in the compared groups

Параметры	Основная группа		Группа сравнения, n = 21, балл	p
	Первая, n = 21, балл	Вторая, n = 21, балл		
Улучшение самочувствия	0,5 ± 0,02	0,5 ± 0,09	2,1 ± 0,8	p ¹ = 0,031 p ² = 0,034
Интенсивность кашля	0,1 ± 0,011	0,1 ± 0,009	1,4 ± 0,3	p ¹ = 0,016 p ² = 0,015
Сухой кашель	0,3 ± 0,01	0,3 ± 0,007	1,9 ± 0,6	p ¹ = 0,026 p ² = 0,022
Кашлевой период при изнуряющем кашле	0,2 ± 0,005	0,2 ± 0,008	1,2 ± 0,5	p ¹ = 0,017 p ² = 0,018

¹ Основная (1) группа по отношению к группе сравнения.

² Основная (2) группа по отношению к группе сравнения.

Препарат оказывал выраженный, продолжительный и быстрый лечебный эффект уже с первого применения, достигая максимума через 60 мин после приема препарата. Применение бутамирата в обеих группах показало сравнимый умеренный бронхорасширяющий эффект, улучшало показатели спирометрии (снижение сопротивления дыхательных путей) и оксигенацию крови. Необходимо отметить, что статистически значимых различий по изучаемым критериям между обеими основными группами нами выявлено не было. При использовании бутамирата не были отмечены нежелательные лекарственные реакции. Бутамират, избирательно воздействуя на кашлевой центр, ни в одном случае не вызывал угнетения дыхания, нарушений когнитивных функций, не оказывал седативного действия и

лекарственной зависимости. В группе сравнения у пациентов самочувствие улучшалось менее интенсивно, характеристики сухого кашля сохранялись более длительно.

Таким образом, следует отметить благоприятный профиль безопасности изучаемого препарата, что особенно важно при лечении детей дошкольного возраста, и возможность рекомендовать бутамират, оказывающий патогенетическое действие, как эффективное и безопасное средство в комплексной терапии острого бронхита у детей с симптомом сухого кашля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В каждом конкретном случае педиатру необходимо руководствоваться принципом персонализированного подхода с целью адекватного подбора противокашлевой терапии, что позволит ликвидировать либо эффективно контролировать кашель.
2. Согласно результатам проведенного инициативного исследования применение бутамирата при лечении острого бронхита у дошкольников в условиях стационара сопровождалось отсутствием нежелательных лекарственных реакций, а также высоким уровнем комплаентности пациентов в ходе лечения.
3. Бутамират (Синекод®) отвечает всем основным требованиям, предъявляемым к современным лекарственным препаратам, и может быть рекомендован в качестве высокоэффективного и безопасного средства выбора для лечения сухого кашля у детей дошкольного возраста с острым бронхитом в возрастных дозировках курсом 4 дня.



Поступила / Received 16.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2020

Принята в печать / Accepted 29.09.2020

Список литературы

1. Bonvini S.J., Belvisi M.G. Cough and airway disease: the role of ion channels. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;47:21–28. doi: 10.1016/j.pupt.2017.06.009.
2. Блохин Б.М. Современный подход к решению проблемы кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(1):100–104. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1506.
3. Fan Chung K. The Ninth 2016 International London Cough Symposium. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;47:1. doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.005.
4. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H. et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1255–1263. doi: 10.1164/rccm.201704-0769OC.
5. Ando A., Smallwood D., McMahon M., Irving L., Mazzone S.B., Farrell M.J. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax.* 2016;71(4):323–329. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207425.
6. Chamberlain S.A., Garrod R., Douiri A., Masfield S., Powell P., Bucher C. et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung.* 2015;193(3):401–408. doi: 10.1007/s00408-015-9701-2.
7. Roe N.A., Lundy F.T., Litherland G.J., McGarvey L.P. A Therapeutic Targets for the Treatment of Chronic Cough. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2019;7:116–128. doi: 10.1007/s40136-019-00239-9.
8. Bergamini M., Kantar A., Cutrera R. Analysis of the Literature on Chronic Cough in Children. *Open Respir Med J.* 2017;11:1–9. doi: 10.2174/1874306401711010001.
9. Gibson P., Wang G., McGarvey L., Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(1):27–44. doi: 10.1378/chest.15-1496.
10. Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):934–935. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30373-3.
11. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K., Layton G., McCarthy B.G., Ford A.P., Smith J.A. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2015;385(9974):1198–1220. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61255-1.
12. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н., Гребнева И.В., Родионова О.В. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания. *РМЖ.* 2016;(3):130–135. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/ostroy-bronkhit-vliyanie-skemy-terapii-na-techenie-zabolevaniya>.
13. Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M., Birring S.S., McElduff P., Gibson P.G. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest.* 2016;149(3):639–648. doi: 10.1378/chest.15-1271.
14. Bowen A.J., Nowacki A.S., Contrera K., Trask D., Kaltenbach J., Milstein C.F. et al. Short- and long-term effects of neuromodulators for unexplained chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(3):508–515. doi: 10.1177/0194599818768517.
15. Делягин В.М. Кашель у детей – лечить или не лечить? *Медицинский совет.* 2018;(2):82–85. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-82-85.
16. Shi G., Shen Q., Zhang C., Ma J., Mohammed A., Zhao H. Efficacy and safety of gabapentin in the treatment of chronic cough: a systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2018;81(3):167–174. doi: 10.4046/trd.2017.0089.
17. Карпова Е.П. Новое решение проблемы выбора препарата для патогенетически обоснованной терапии кашля у детей. *Вопросы практической*

- педиатрии. 2015;10(6):61–67. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/rengalin/karpova.pdf>.
18. Dion G.R., Teng S.E., Achlatis E., Fang Y., Amin M.R. Treatment of neurogenic cough with tramadol: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(1):77–79. doi: 10.1177/0194599817703949.
 19. Harle A.S.M., Smith J.A., Molassiotis A., Lofthouse K., Dockry R., Russell P. et al. A placebo-controlled trial of aprepitant for cough in lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(29S):2. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.29_suppl.2.
 20. Колосова Н.Г., Шаталина С.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет.* 2017;(9):76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
 21. Blaiss M.S., Dicipinigitis P.V., Eccles R., Wingertzahn M.A. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(8):1527–1538. doi: 10.1185/03007995.2014.1002558.
 22. Зайцева О.В. Кашель у детей: рациональный выбор терапии. *Медицинский совет.* 2016;(16):68–72. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-68-72.
 23. Сафина А.И. Лечение кашля при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(1):180–183. doi: 10.15690/vsp.v13i1.932.
 24. Dicipinigitis P.V., Lee Chang A., Dicipinigitis A.J., Negassa A. Effect of e-cigarette use on cough reflex sensitivity. *Chest.* 2016;149(1):161–165. doi: 10.1378/chest.15-0817.
 25. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Resp Res.* 2016;3(1):000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
 26. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современная парадигма ведения пациентов с кашлем. *Медицинский совет.* 2016;(15):67–71. doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-67-71.
 27. Wilmoth R., Bush A., Boat Th., Deterding R., Ratjen F., Chernik U. *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* 8th ed. Elsevier; 2012. 1168 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/kendig-and-chernicks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children/9781437719840>.
 28. Закирова А.М., Рашитов Л.Ф., Садриева Л.Н., Шаяпова Д.Т., Рашитова Э.Л. Современная парадигма применения противокашлевых препаратов у детей – взгляд педиатра. *Поликлиника.* 2019;(8):55–58. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37402330>.
 29. Захарова И.Н., Бережная И.В. Тактика педиатра в выборе препаратов при кашле у детей. *Медицинский совет.* 2016;(16):154–160. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-154-160.
 30. Landsberg J. *Clinical practice manual for pulmonary and critical care medicine.* Elsevier; 2017. 384 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/clinical-practice-manual-for-pulmonary-and-critical-care-medicine/9780323399524>.
 31. Самсыгина Г.А. Хронический кашель в детском возрасте. *Педиатрия.* 2015;94(4):163–170. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4379.pdf.
-
- ## References
1. Bonvini S.J., Belvisi M.G. Cough and airway disease: the role of ion channels. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;47:21–28. doi: 10.1016/j.pupt.2017.06.009.
 2. Blokhin B.M. An actual approach to the problem of cough in acute respiratory infections in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics.* 2016;15(1):100–104. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v15i1.1506.
 3. Fan Chung K. The Ninth 2016 International London Cough Symposium. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;47:1. doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.005.
 4. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H. et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1255–1263. doi: 10.1164/rccm.201704-0769OC.
 5. Ando A., Smallwood D., McMahon M., Irving L., Mazzone S.B., Farrell M.J. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax.* 2016;71(4):323–329. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207425.
 6. Chamberlain S.A., Garrod R., Douiri A., Masefield S., Powell P., Bucher C. et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung.* 2015;193(3):401–408. doi: 10.1007/s00408-015-9701-2.
 7. Roe N.A., Lundy F.T., Litherland G.J., McGarvey L.P. A Therapeutic Targets for the Treatment of Chronic Cough. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2019;7:116–128. doi: 10.1007/s40136-019-00239-9.
 8. Bergamini M., Kantar A., Cutrera R. Analysis of the Literature on Chronic Cough in Children. *Open Respir Med J.* 2017;11:1–9. doi: 10.2174/1874306401711010001.
 9. Gibson P., Wang G., McGarvey L., Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(1):27–44. doi: 10.1378/chest.15-1496.
 10. Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):934–935. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30373-3.
 11. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K., Layton G., McCarthy B.G., Ford A.P., Smith J.A. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2015;385(9974):1198–1220. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61255-1.
 12. Ignatova G.L., Blinova E.V., Antonov V.N., Grebneva I.V., Rodionova O.V. Acute bronchitis: the effect of the therapy regimen on the course of the disease. *RMZH = RMJ.* 2016;(3):130–135. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/ostroy-bronkhit-vliyaniye-skhem-terapii-na-techenie-zabolevaniya>.
 13. Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M., Birring S.S., McDuff P., Gibson P.G. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest.* 2016;149(3):639–648. doi: 10.1378/chest.15-1271.
 14. Bowen A.J., Nowacki A.S., Contrera K., Trask D., Kaltenbach J., Milstein C.F. et al. Short- and long-term effects of neuromodulators for unexplained chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(3):508–515. doi: 10.1177/0194599818768517.
 15. Delyagin W.M. Cough in children – treat or not treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(2):82–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-82-85.
 16. Shi G., Shen Q., Zhang C., Ma J., Mohammed A., Zhao H. Efficacy and safety of gabapentin in the treatment of chronic cough: a systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2018;81(3):167–174. doi: 10.4046/trd.2017.0089.
 17. Karpova E.P. A new solution of the problem of choosing a drug for pathogenetically justified therapy of cough in children. *Vopr prakt pediatri = Clinical Practice in Pediatrics.* 2015;10(6):61–67. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/rengalin/karpova.pdf>.
 18. Dion G.R., Teng S.E., Achlatis E., Fang Y., Amin M.R. Treatment of neurogenic cough with tramadol: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(1):77–79. doi: 10.1177/0194599817703949.
 19. Harle A.S.M., Smith J.A., Molassiotis A., Lofthouse K., Dockry R., Russell P. et al. A placebo-controlled trial of aprepitant for cough in lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(29S):2. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.29_suppl.2.
 20. Kolosova N.G., Shatalina S.I. Antitussive drugs in children's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(9):76–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
 21. Blaiss M.S., Dicipinigitis P.V., Eccles R., Wingertzahn M.A. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(8):1527–1538. doi: 10.1185/03007995.2014.1002558.
 22. Zaitseva O.V. Cough in children: a rational choice of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(16):68–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-68-72.
 23. Safina A.I. Treatment of cough in frequently ill children with acute respiratory tract infections. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(1):180–183. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i1.932.
 24. Dicipinigitis P.V., Lee Chang A., Dicipinigitis A.J., Negassa A. Effect of e-cigarette use on cough reflex sensitivity. *Chest.* 2016;149(1):161–165. doi: 10.1378/chest.15-0817.
 25. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Resp Res.* 2016;3(1):000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
 26. Mizernitsky Y.L., Melnikova I.M. Modern paradigm of coughing patient management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(15):67–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-67-71.
 27. Wilmoth R., Bush A., Boat Th., Deterding R., Ratjen F., Chernik U. *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* 8th ed. Elsevier; 2012. 1168 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/kendig-and-chernicks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children/9781437719840>.
 28. Zakirova A.M., Rashitov L.F., Sadrieva L.N., Shayapova D.T., Rashitova E.L. Modern paradigm of the use of anti-scale preparations in children – a pediatric view. *Poliklinika = Polyclinic.* 2019;(8):55–58. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37402330>.
 29. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V. Pediatrician's approach to the choice of medication against cough in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(16):154–160. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-154-160.
 30. Landsberg J. *Clinical practice manual for pulmonary and critical care medicine.* Elsevier; 2017. 384 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/clinical-practice-manual-for-pulmonary-and-critical-care-medicine/9780323399524>.
 31. Samsygina G.A. Chronic cough in children. *Pediatrya = Pediatrics.* 2015;94(4):163–170. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4379.pdf.

Информация об авторах:

Рашитова Элина Ленаровна, преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID: 0000-0003-1450-8254; e-mail: elina.rashitova@gmail.com

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., заместитель декана педиатрического факультета, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID: 0000-0003-2976-0807; e-mail: azakirova@gmail.com

Мороз Татьяна Борисовна, к.м.н., заведующая детским стационаром, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Центральная городская клиническая больница №18»; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; ORCID: 0000-0002-0329-6383; e-mail: dsqb18@mail.ru

Шаяпова Дилара Тагировна, заведующая пульмонологическим отделением детского стационара, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Центральная городская клиническая больница №18»; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; ORCID: 0000-0002-8954-5095; e-mail: dsqb18@mail.ru

Кадриев Альберт Гамилиевич, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID: 0000-0001-6895-4036; e-mail: albertka@bk.ru

Кадриев Амир Альбертович, студент 2-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID: 0000-0002-4875-507X; e-mail: albertka@bk.ru

Information about the authors:

Elina L. Rashitova, Doctor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ORCID: 0000-0003-1450-8254; e-mail: elina.rashitova@gmail.com

Alfiya M. Zakirova, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ORCID: 0000-0003-2976-0807; e-mail: azakirova@gmail.com

Tatiana B. Moroz, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Children's Hospital, State Autonomous Healthcare Institution "Central City Clinical Hospital No. 18"; 2a, Sorge St., Kazan, 420073, Russia; ORCID: 0000-0002-0329-6383; e-mail: dsqb18@mail.ru

Dilyara T. Shayapova, Head of the Pulmonology Department of the Children's Hospital, State Autonomous Healthcare Institution "Central City Clinical Hospital No. 18"; 2a, Sorge St., Kazan, 420073, Russia; ORCID: 0000-0002-8954-5095; e-mail: dsqb18@mail.ru

Albert G. Kadriev, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ORCID: 0000-0001-6895-4036; e-mail: albertka@bk.ru

Amir A. Kadriev, 2nd year student of the pediatric faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ORCID: 0000-0002-4875-507X; e-mail: albertka@bk.ru

Противовирусное действие растительного препарата на продукцию вируса гриппа в культуре фибробластов легких эмбриона человека

С.С. Григорян¹, ORCID: 0000-0002-2178-0451, e-mail: grig-seda@yandex.ru

Т.И. Гаращенко^{2,3}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

¹ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

² Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Число осложнений при гриппе и острой респираторной вирусной инфекции, особенно в период эпидемий, достигает 20–30%. Основные причины осложнений – нарушения иммунной защиты, приводящие к резкому снижению антибактериальной резистентности организма. Особую значимость имеет профилактика и лечение гриппа в группах риска, прежде всего у детей раннего возраста, лиц пожилого возраста.

Цель исследования. Экспериментальное изучение возможного противогриппозного действия противовирусного препарата растительного происхождения (EPs 7630) на модели вируса гриппа А, адаптированного к культуре фибробластов легких эмбриона человека, в условиях, максимально приближенных к поражению легочной ткани при гриппозной инфекции.

Материалы и методы. Препарат (EPs 7630) в виде 11%-ного раствора в этаноле разводили стерильной питательной средой для внесения в культуральную среду в соответствующей концентрации. Использована перевиваемая диплоидная культура фибробластов легкого эмбриона человека. Перед проведением исследований произведено 10 пассажей культуры с использованием ростовой среды Minimum Essential Medium с 10%-ной эмбриональной телячьей сывороткой. Также использован вирус гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), предварительно адаптированный к размножению в культуре клеток фибробластов легких эмбриона человека. Исследовалась цитотоксичность препарата и его противовирусная активность в отношении вируса гриппа.

Результаты. Присутствие препарата в культуре фибробластов легкого эмбриона человека в трех испытанных концентрациях оказывало дозозависимое противовирусное действие на продукцию вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), зависящее также от множественности инфицирования и схемы применения препарата.

Заключение. Полученные данные указывают, что при низкой множественности заражения препарат оказывает как профилактическое, так и лечебное противовирусное действие на репродукцию вируса гриппа. Совокупность антивирусного и иммуномодулирующего действия обуславливает бифункциональность препарата, которая способствует как подавлению и элиминации вируса гриппа из органа-мишени и организма в целом, так и повышению его неспецифической врожденной резистентности, что позволяет считать растительный препарат (EPs 7630) предпочтительным средством в профилактике и комплексной терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых.

Ключевые слова: вирус гриппа, растительный препарат, культура фибробластов легкого, эмбрион, терапия

Для цитирования: Григорян С.С., Гаращенко Т.И. Противовирусное действие растительного препарата на продукцию вируса гриппа в культуре фибробластов легких эмбриона человека. *Медицинский совет.* 2020;(18):65–70. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-65-70.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiviral effect of plant-based drug on flu virus production in human fetal lung fibroblasts culture

Seda S. Grigoryan¹, ORCID: 0000-0002-2178-0451, e-mail: grig-seda@yandex.ru

Tatyana I. Garashchenko^{2,3}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

¹ Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; 18, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

² Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The number of complications in flu and acute respiratory viral infection, especially during epidemics, reaches 20–30%. The main causes of complications are immune protection disorders, leading to a sharp decrease in the antibacterial

resistance of the body. Of particular importance is the prevention and treatment of flu in risk groups, especially in young children and elderly people.

Aim of the study. Experimental study of possible antiinfluenza action of plant-based antiviral drug (EPs 7630) on the model of influenza A virus adapted to the human fetal lung fibroblast culture in conditions as close as possible to the lung tissue lesion in influenza infection.

Materials and methods. The drug (EPs 7630) in the form of 11% solution in ethanol was diluted with sterile nutrient medium for application in the culture medium in the appropriate concentration. Transformed diploid culture of human fetal lung fibroblasts was used. Before the research 10 passages of the culture were made using growth medium with 10% embryonic bovine serum. Influenza virus A/Aichi/1/68 (H3N2) was also used, which was preliminarily adapted to the reproduction of human fetal lung fibroblasts in the cell culture. The cytotoxicity of the drug and its antiviral activity regarding the influenza virus were studied.

Results. The presence of the drug in the human fetal lung fibroblasts culture in 3 tested concentrations had dose-dependent antiviral effect on the production of influenza virus A/Aichi/1/68 (H3N2), which also depends on the multiplicity of infection and the scheme of the drug use.

Conclusion. The obtained data indicate that in case of low multiplicity of infection, the preparation has both preventive and therapeutic antiviral effect on the reproduction of influenza virus. The combination of antiviral and immunomodulatory action determines the bifunctionality of the drug, which contributes both to the suppression and elimination of influenza virus from the organ – the target and the body as a whole, and increase its non-specific congenital resistance, which makes it possible to consider the plant-based drug (EPs 7630) as the preferred tool in the prevention and comprehensive treatment of influenza and other respiratory viral infections in children and adults.

Keywords: influenza virus, plant-based drug, lung fibroblast culture, fetus, therapy

For citation: Grigorian S.S., Garashchenko T.I. Antiviral effect of plant-based drug on flu virus production in human fetal lung fibroblasts culture. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):65–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-65-70.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются малоконтролируемыми инфекциями не только в связи с полиэтиологичностью этих заболеваний, но и, в случае с гриппом, с уникальной изменчивостью вирусов гриппа и глобальным характером эпидемий, которые они вызывают. Показатели заболеваемости официально регистрируемых случаев гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в РФ в зависимости от эпидемического сезона составляют 645,7–5 220,3 и 15 950,3–29 632,1 на 100 тыс. населения соответственно. Доказана роль гриппозной инфекции в обострении хронических соматических заболеваний и развитии осложнений, нередко приводящих к летальному исходу. Число осложнений при гриппе и ОРВИ, особенно в период эпидемий, достигает 20–30%. Основные причины осложнений – нарушения иммунной защиты, приводящие к резкому снижению антибактериальной резистентности организма. По данным ВОЗ, смертность от гриппа в период эпидемий в разных возрастных группах колеблется от десятков до сотен случаев, а в период пандемии показатель может достигать 1000 случаев на 100 тыс. населения¹.

Эпидемии гриппа наносят огромный ущерб как отдельным лицам, так и обществу в целом. Особую значимость имеет профилактика и лечение гриппа в группах риска, прежде всего у детей раннего возраста, лиц пожилого возраста, особенно с отягощенным анамнезом, а также беременных. По данным Минздрава РФ,

экономические потери от гриппа и ОРВИ составляют 86% от всего ущерба, наносимого инфекционными болезнями.

Вакцинация против вирусов гриппа обеспечивает защитный иммунитет узкой направленности и требует ежегодного обновления штаммов, входящих в состав вакцины. В этой связи возникает настоятельная необходимость в разработке и изучении новых средств лечения и профилактики гриппа.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Особое внимание стоит уделить противовирусному препарату растительного происхождения Умкалор – жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной EPs 7630 (Dr. Willmar Schwabe, GmbH & Co.KG, Германия), механизм действия препарата опосредован содержанием различных полифенолов [1].

Противовирусная активность препарата в условиях *in vitro* ранее была установлена на модели различных штаммов вируса гриппа и других респираторных вирусных инфекций в культуре клеток MDCK, Vero и A549, L929, а также *in vivo* и в рандомизированных клинических испытаниях у детей и взрослых при острых респираторных инфекциях [2–10]. Умкалор вызывает индукцию интерферонов альфа/бета, гамма, ФНО альфа/бета, ИЛ-1, -2, -12, т. е. обладает также иммуномодулирующим и стимулирующим действием [3, 4]. Органом-мишенью при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях является слизистая дыхательных путей и легкие. Однако исследования противовирусного действия препарата в культуре клеток легочной ткани человека ранее не проводились.

¹ WHO. Health statistics and health information system 2018. Available at: <https://www.who.int/topics/influenza/ru/>.

Цель исследования: экспериментальное изучение возможного противогриппозного действия препарата Умкалор на модели вируса гриппа А, адаптированного к культуре фибробластов легких эмбриона человека (ФЛЭЧ), в условиях, максимально приближенных к поражению легочной ткани при гриппозной инфекции, что может быть дополнительным убедительным научным обоснованием его применения в профилактике и/или лечении гриппа у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препарат Умкалор (EPs 7630) (немецкая Dr. Willmar Schwabe, GmbH & Co.KG) в виде 11%-ного раствора в этаноле разводили стерильной питательной средой для внесения в культуральную среду в соответствующей концентрации.

Оценка противовирусной активности препарата Умкалор проводилась в соответствии с требованиями Фармакологического государственного комитета РФ (2005).

Культура клеток. В работе использована перевиваемая диплоидная культура фибробластов легкого эмбриона человека (ФЛЭЧ), полученная из Государственной коллекции клеточных культур ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. Перед проведением исследований произведено 10 пассажей культуры ФЛЭЧ с использованием ростовой среды Minimum Essential Medium (MEM) с 10%-ной эмбриональной телячьей сывороткой. Концентрация клеток культуры ФЛЭЧ в исследованиях составляла 2×10^5 кл/мл – по 100 мкл в каждую лунку одноразовых стерильных 96 луночных панелей Costar.

Вирус. Для проведения исследований использован вирус гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), полученный из государственной коллекции вирусов Института вирусологии им. И.Д. Ивановского, предварительно адаптированный к размножению в культуре клеток ФЛЭЧ.

Вирус инокулировали на монослой клеток ФЛЭЧ в питательной среде MEM, содержащей 5 мкг/мл трипсина. Определение инфекционного титра вируса проводили путем внесения десятикратных разведений вируса на подготовленный монослой клеток. После адсорбции вируса в течение часа при температуре 37 °C добавляли питательную среду MEM с содержанием 2%-ной эмбриональной телячьей сыворотки и 5 мкг/мл трипсина. Инфицированные клетки инкубировали при 37 °C в течение 24 ч. Инфекционную активность вируса определяли в надосадочной жидкости клеточной культуры по методу Рида и Менча. Титр вируса выражали обратным значением разведения вируса, вызывающего 50%-ную цитодеструкцию – TCID₅₀ (tissue culture infectious dose). В работе использовали низкую и высокую множественность заражения ФЛЭЧ вирусом гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) – 0,01 и 0,1 TCID₅₀/кл соответственно. В ходе экспериментов проводили типирование вируса с моноспецифической сывороткой для исключения возможной контаминации другими вирусными агентами.

Определение цитотоксического действия препарата

Цитотоксичность препарата Умкалор исследовалась в трех повторах при внесении его двукратно возрастающих от 10 до 500 мкг/мл концентраций на монослой клеток культуры ФЛЭЧ, предварительно выращенных в 96-луночных панелях Costar в среде MEM с добавлением 10%-ной фетальной сыворотки телят (Gibco), 10 мМ глутамина и антибиотиков в течение 72 ч при 37 °C. Затем клетки два раза промывали питательной средой, не содержащей сыворотки, окрашивали добавлением раствора нейтральнороты в концентрации 33 мг/мл. После инкубирования в течение 3 ч при 37 °C раствор удаляли и нейтральнорот экстрагировали из живых окрашенных клеток 50%-ным спиртовым раствором Na₂PO₄. Количество жизнеспособных клеток определяли сравнением интенсивности окрашивания раствора в контрольных и опытных лунках в течение 72 ч при 37 °C на автоматическом спектрофотометре при длине волны 450 нм. Концентрацию препарата, ингибирующую значение оптической плотности на 50% по сравнению с клеточным контролем, принимали за 50%-ную цитотоксическую дозу (ЦТД₅₀).

Расчет параметров токсичности проводили, используя установленные в эксперименте значения максимальной переносимой концентрации (МПК), т. е. максимальной концентрации, которая вызывает 50% видимых цитодеструктивных изменений в тканевой культуре.

Определение противовирусной активности препарата Умкалор in vitro

Противовирусную активность препарата в культуре клеток ФЛЭЧ в отношении вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) определяли по снижению титра вируса в культуральной жидкости (lg TCID₅₀). Культуру клеток ФЛЭЧ выращивали в 96-луночных планшетах до полного монослоя, перед добавлением препарата два раза промывали средой MEM с двойным набором аминокислот без сыворотки для снижения возможной неспецифической реакции. Препарат добавляли к клеткам в объеме в 100 мкл среды MEM в необходимой конечной концентрации – 25, 50 и 100 мкг/мл. Для каждого разведения использовали 6 параллелей.

Схемы введения препарата. Исследование эффективности противовирусного действия различных концентраций препарата Умкалор проводили по следующим схемам: 1) профилактическая – за 1 ч до инфицирования вирусом гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), 2) лечебно-профилактическая – одновременно с инфицированием, 3) лечебная – через 2 ч, 4) 4 ч, 5) 6 ч, 6) 8 ч после инфицирования вирусом гриппа.

Противовирусный эффект препарата in vitro оценивали по количественному снижению уровня накопления вируса в питательной среде под воздействием его изучаемых концентраций в Δ (дельта) lg TCID₅₀. Снижение уровня накопления вируса определяли по формуле Δ lg TCID₅₀:

$$A = A_k - A_o, \text{ где}$$

$$A - \Delta \lg \text{TCID}_{50},$$

A_k – уровень накопления вируса ($\lg \text{TCID}_{50}$) при культивировании в течение 24 ч без внесения в питательную среду изучаемого препарата,

A_o – уровень накопления вируса ($\lg \text{TCID}_{50}$) при культивировании в течение 24 ч с внесением в питательную среду изучаемой концентрации препарата.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проведен с применением ПО Microsoft Excel. Использовались непараметрический критерий Фишера, параметрический t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительные исследования цитотоксичности показали, что МПК препарата Умкалор, вызывающая 50%-ную деструкцию монослоя клеток ФЛЭЧ в течение 72 ч инкубации, составляет 500 мкг/мл. Более низкие концентрации препарата (10–200 мкг/мл) в течение аналогичного срока не вызывали изменений жизнеспособности клеток ФЛЭЧ.

Исходя из этих данных, для изучения противовирусной активности препарата Умкалор в культуре клеток ФЛЭЧ были отобраны 3 концентрации препарата: 25, 50 и 100 мкг/мл.

Присутствие препарата Умкалор в культуре ФЛЭЧ в трех испытанных концентрациях оказывало дозозависимое противовирусное действие на продукцию вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), зависящее также от множественности инфицирования и схемы применения препарата. При множественности заражения 0,01 TCID_{50} наибольшее снижение инфекционных титров вируса гриппа по сравнению с контролем на $3,63 \pm 0,4 \lg \text{TCID}_{50}$ определялось при введении в культуральную среду препарата Умкалор в дозе 100 мкг/мл за 1 ч до, одновременно и через 2 ч после инфицирования (рис. 1А). Десятикратное увеличение множественности заражения вирусом гриппа

A/Aichi/1/68 (H3N2) до 0,1 TCID_{50} в этих же условиях уменьшало эффективность противовирусного действия препарата, но сохранялось на достаточном уровне. Репродукция вируса гриппа при несении препарата за 1 ч до заражения снижалась по сравнению с контролем на $1,88 \pm 0,5 \lg \text{TCID}_{50}$ (рис. 1Б).

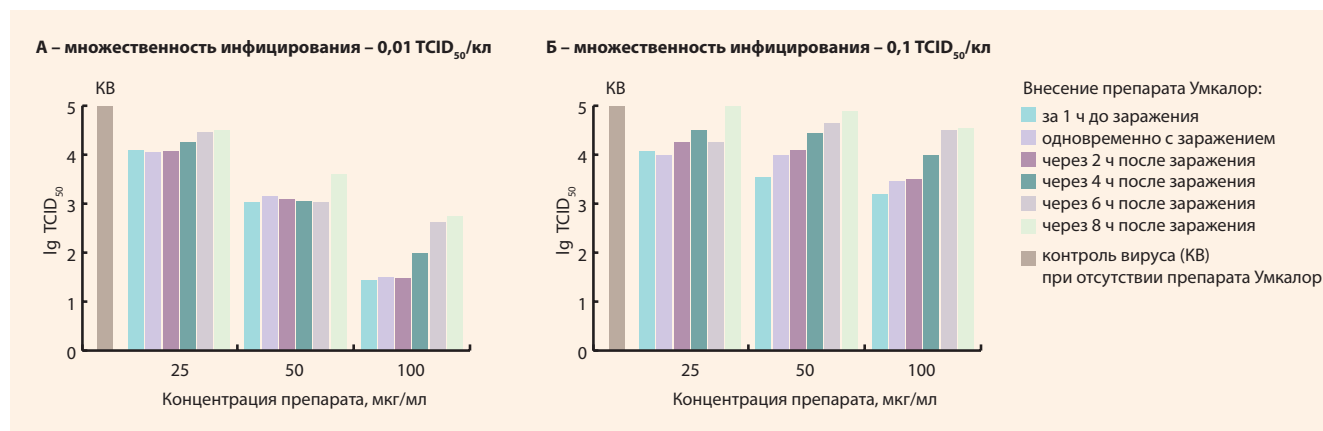
В целом при низкой множественности заражения выраженная противовирусная активность препарата Умкалор определялась в дозах 50 и 100 мкг/мл практически во всех исследованных нами сроках его введения (–1 ч – +8 ч) и присутствия в течение 24 ч в питательной среде инфицированной культуры ФЛЭЧ. Титры вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в присутствии препарата в дозе 50 мкг/мл в зависимости от сроков его введения снижались на $2,03 \pm 0,62$ – $1,48 \pm 0,3 \lg \text{TCID}_{50}$. Степень подавления репродукции вируса гриппа в культуре ФЛЭЧ препаратом Умкалор в дозе 100 мкг/мл в указанные сроки повышается и составляет от $3,63 \pm 0,4$ до $2,33 \pm 0,3 \lg \text{TCID}_{50}$. Наличие препарата в питательной среде в дозе 25 мкг/мл оказывает слабое противовирусное действие, снижая титры вируса гриппа в среднем на $1,0$ – $0,58 \pm 0,6 \lg \text{TCID}_{50}$ (рис. 1А).

Наиболее значимое снижение интенсивности репродукции вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре ФЛЭЧ при высокой множественности заражения – 0,1 TCID_{50} тестировалось в присутствии препарата Умкалор в дозе 100 мкг/мл при его введении в питательную среду за 1 ч до, одновременно или через 2 ч после инфицирования (рис. 1Б). Максимальная степень подавления накопления вируса на $1,88 \pm 0,5 \lg \text{TCID}_{50}$ определялась при введении препарата за 1 ч до заражения вирусом гриппа. При одновременном или через 2 ч после заражения вирусом гриппа введении препарата эффект ингибирующего действия препарата практически сохранялся на том же уровне и составлял $1,62$ – $1,58 \pm 0,1 \lg \text{TCID}_{50}$.

Суммарные результаты проведенных исследований показали, что при низкой множественности инфициро-

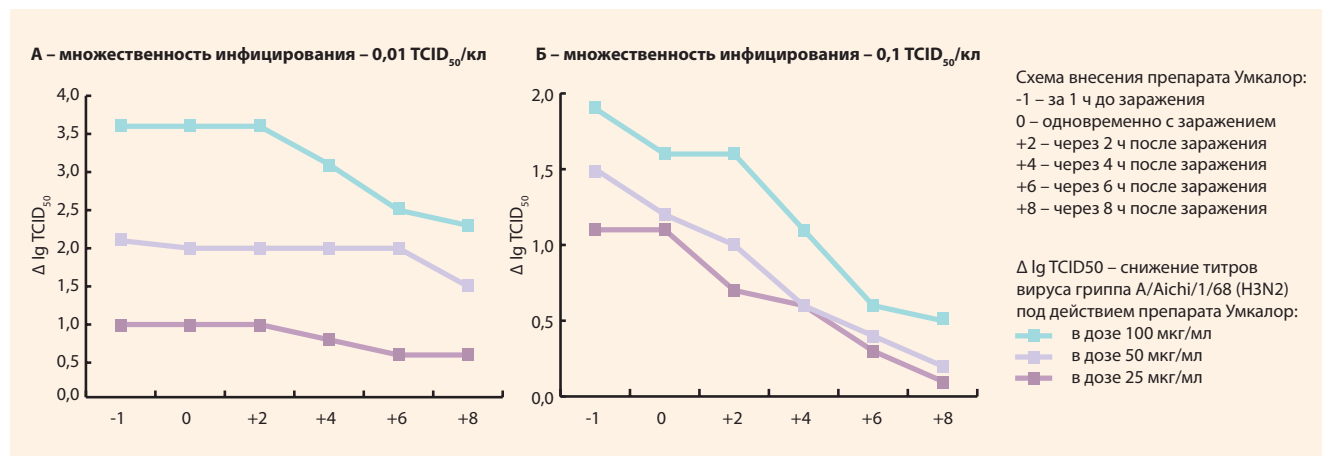
● **Рисунок 1.** Титры вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре ФЛЭЧ под действием препарата Умкалор через 24 ч после заражения

● **Figure 1.** Titers of influenza virus A/Aichi/1/68 (H3N2) in HFLF culture as a result of Umkalor drug application 24 hours after infection



● **Рисунок 2.** Подавление продукции вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре ФЛЭЧ препаратом Умкалор при различных схемах введения в культуральную среду

● **Figure 2.** Antiviral effect of the Umkalor drug on the reproduction of the influenza virus A/Aichi/1/68 (H3N2) ($\Delta \lg \text{TCID}_{50}$) in HFLF culture



вания вирусом гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) (0,01 TCID₅₀) препарат Умкалор в дозах 50 и 100 мкг/мл оказывает эффективное противовирусное действие ($\Delta \geq 2,0 \lg \text{TCID}_{50}$) как на проникновение и внутриклеточную репродукцию вируса гриппа, так и на выход зрелых вирионов из инфицированных клеток ФЛЭЧ. В этих условиях препарат Умкалор в дозе 100 мкг/мл, введенный в культуральную среду инфицированных клеток ФЛЭЧ после одного цикла репродукции вируса гриппа (через 8 ч после заражения), подавляет его продукцию и накопление в культуральной среде в течение 24 ч после заражения (3 цикла репродукции) на $2,33 \pm 0,3 \lg \text{TCID}_{50}$. В дозе 50 мкг/мл подобный эффект определяется при его добавлении в питательную среду через 6 ч после заражения (рис. 2А)

При высокой множественности заражения (0,1 TCID₅₀) сопоставимый противовирусный эффект препарата Умкалор проявляется только в дозе 100 мкг/мл при его введении в питательную среду инфицированных ФЛЭЧ в более ранние сроки до или после заражения (-1 ч – +2 ч) (рис. 2Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают, что при низкой множественности заражения препарат Умкалор в дозах 50–100 мкг/мл оказывает как профилактическое, так и лечебное противовирусное действие на репродукцию вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре ФЛЭЧ. При высокой степени инфицирования тестируется слабовыраженное профилактическое и лечебное действие. Полученные результаты согласу-

ются с результатами ранее проведенных исследований *in vitro* в других культурах [1, 4] и являются убедительным дополнительным критерием для положительной оценки эффективности противогриппозного действия препарата.

Совокупность антивирусного и иммуномодулирующего действия [3, 5] обуславливает бифункциональность препарата Умкалор, которая способствует как подавлению и элиминации вируса гриппа из органа-мишени и организма в целом, так и повышению его неспецифической врожденной резистентности.

Указанные особенности действия и результаты проведенных исследований, а также положительный опыт многочисленных зарубежных и отечественных клинических испытаний препарата при различных острых респираторных заболеваниях [3–11] позволяют считать, что растительный препарат Умкалор EPs 7630 является предпочтительным средством в профилактике и комплексной терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых.

Более того, метаанализ, проведенный в 2019 г. группой авторитетных исследователей, показал 95%-ную эффективность применения препарата Умкалор в пяти рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 833 пациентов при простуде – одной из самых распространенных острых респираторных вирусных инфекций [11], особенно актуальной среди часто болеющих детей в детских садах и начальной школе.



Поступила / Received 08.10.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2020
 Принята в печать / Accepted 22.10.2020

Список литературы / References

1. Theisen L.L., Muller C.P. EPs 7630 (Umckaloado), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2012;94(2):147–156. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.03.006.
2. Brendler T., van Wyk B.E. A historical, scientific and commercial perspective on the medical use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol.* 2008;119(3):420–433. doi: 10.1016/j.jep.2008.07.037.
3. Kolodziej H., Kiderlen A.F. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine.* 2007;14(S6):18–26. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.020.
4. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. Investigation of the influence of EPs 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine.* 2011;18(5):384–386. doi: 10.1016/j.phymed.2010.09.008.
5. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory activity studies of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in context of health promotion. *Pharmaceuticals (Basel).* 2011;4(10):1295–1314. doi: 10.3390/ph4101295.
6. Matthys H., Heger M. Treatment of acute bronchitis with liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Curr Res Opin.* 2007;23(2):323–331. doi: 10.1185/030079906X167318.
7. Bachert C., Schapowal A., Funk P., Keiser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2009;47(1):51–58. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19382496>.
8. Kamin W., Maydannik V., Malek F.A., Keiser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents bronchitis – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(3):184–191. doi: 10.5414/cpp48184.
9. Чучалин А.Г., Берман Б., Лемахер В. Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*; EPs 7630): рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование. *Пульмонология.* 2007;(6):49–55. doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-6-49-55.
10. Chuchalin A.G., Berman B., Lemakher V. Treatment of acute bronchitis in adults with extract of *Pelargonium Sidoides*: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2007;(6):49–55. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-6-49-55.
10. Roth M., Fang M., Stolz D., Tamm M. *Pelargonium radix* extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *Plos One.* 2019;14(2): e0210702. doi: 10.1371/journal.pone.0210702.
11. Schapowal A., Dobos G., Cramer H., Ong K.C., Adler M., Zimmermann A. et al. Results of Meta-Analysis 2019. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 – results of a meta-analysis. *Heliyon.* 2019;5(11):e02904. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02904.

Информация об авторах:

Григорян Седя Суменовна, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, вирусолог-иммунолог, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: grig-seda@yandex.ru

Гарашченко Татьяна Ильинична, д.м.н. профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mail.ru

Information about the authors:

Seda S. Grigoryan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Winner of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology, virologist-immunologist, leading researcher, Federal State Budgetary Institution "Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; e-mail: grig-seda@yandex.ru

Tatyana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary of Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Additional Professional Education of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Возможности местной терапии боли в горле у детей

С.А. Карпищенко^{1,2,3✉}, ORCID: 0000-0003-1124-1937, e-mail: karpischenkos@mail.ru

С.И. Алексеенко^{1,3,4}, ORCID: 0000-0002-3377-8711, e-mail: svolga-lor@mail.ru

М.В. Дроздова¹, ORCID: 0000-0001-8883-498X, e-mail: drozdova1504@yandex.ru

С.В. Баранская², ORCID: 0000-0003-0871-3833, e-mail: sv-v-b@yandex.ru

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса; 193036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Боль в горле является частой жалобой среди детей и взрослых. Помимо инфекционных причин, выделяют и неинфекционные патологические состояния. Среди возможных причин: вирусы, бактерии, грибковая флора. Определение этиологии существенным образом отражается на лечебной тактике. Назначение системных противомикробных средств оправданно при подтвержденной бактериальной этиологии или развитии осложнений, абсолютным показанием для антибиотикотерапии является наличие β -гемолитического стрептококка. В терапии бактериального тонзиллофарингита в настоящее время все большее внимание уделяется топическим средствам, в частности препаратам, сочетающим свойства антисептиков и антибиотиков. Приведены данные по применению комбинированного препарата, включающего антибактериальное вещество грамицидин С и антисептический компонент цетилпиридиния хлорид, среди пациентов взрослой и детской популяции, доказывающие эффективность, безопасность и низкий риск появления побочных эффектов. Представлены собственные клинические наблюдения успешного применения данного комбинированного препарата в педиатрической практике.

Клинический случай 1. Ребенок К., 15 лет, с поливалентной медикаментозной аллергией на антибактериальные препараты. Состояние средней тяжести, субфебрильная температура 37,8 °С; увеличение подчелюстных лимфоузлов до 2,0 см с выраженной болезненностью; предварительный диагноз «острый тонзиллофарингит; инфекционный мононуклеоз?». Фарингоскопия – ярко гиперемированная, отечная слизистая оболочка, небные миндалины гиперемированы, увеличены в размерах, визуализировался белого цвета налет; отмечались единичные везикулярные высыпания на передних небных дужках и uvula. Пациенту проводилась активная этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. Вместо системной антибактериальной терапии выбран комбинированный препарат на основе грамицидина С и антисептического компонента цетилпиридиния хлорида. Пациент был выписан из стационара на 10-й день госпитализации, жалоб ребенок не имел, общее состояние нормализовалось.

Клинический случай 2. Ребенок 6 лет, диагноз «острый фарингит, гипертрофия небных миндалин II степени, гипертрофия носоглоточной миндалины II степени, подчелюстной и шейный лимфаденит». Согласно лабораторным исследованиям было исключено наличие β -гемолитического стрептококка, назначен комбинированный препарат на основе грамицидина С и антисептического компонента цетилпиридиния хлорида, явления фаринготонзиллита стихли на 7-й день наблюдения.

Клинические наблюдения демонстрируют возможность применения комбинированного препарата для комплексного лечения острых тонзиллофарингитов любой этиологии в т. ч. в детском возрасте.

Ключевые слова: боль в глотке, β -гемолитический стрептококк, антибактериальная терапия, антисептические средства, дети, тонзиллофарингит, фарингит

Для цитирования: Карпищенко С.А., Алексеенко С.И., Дроздова М.В., Баранская С.В. Возможности местной терапии боли в горле у детей. *Медицинский совет.* 2020;(18):72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-72-79.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local treatment options for sore throat in children

Sergey A. Karpishchenko^{1,2,3✉}, ORCID: 0000-0003-1124-1937, e-mail: karpischenkos@mail.ru

Svetlana I. Alekseenko^{1,3,4}, ORCID: 0000-0002-3377-8711, e-mail: svolga-lor@mail.ru

Marina V. Drozdova¹, ORCID: 0000-0001-8883-498X, e-mail: drozdova1504@yandex.ru

Svetlana V. Baranskaya², ORCID: 0000-0003-0871-3833, e-mail: sv-v-b@yandex.ru

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

³ Rauchfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies; 8, Ligovskiy Ave., St Petersburg, 191036, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Sore throat is a common complaint among children and adults. In addition to infection, causes of sore throat include non-infectious pathological conditions. Among possible causes are viruses, bacteria, fungal flora. Identification of etiology significantly affects the disease management. The prescription of systemic antimicrobial agents is justified, if bacterial etiology is confirmed or a child develops complications; the presence of β -hemolytic streptococcus is an absolute indication for antibiotic therapy. Increasingly greater attention is now paid to topical agents in the treatment of bacterial tonsillopharyngitis, in particular, to the drugs that combine the antiseptic and antibiotic properties. The article provides data on the use of a combination drug containing antibacterial substance gramicidin S and antiseptic component cetylpyridinium chloride that proved its efficacy, safety, and low risk of side effects in pediatric and adult patient population. The authors present their own clinical observations of the successful use of this combination drug in paediatric practice.

Clinical case 1. A 15-year-old child K. with a polyvalent drug allergy to antibacterial drugs. Moderately grave condition, subfebrile temperature 37.8 °C; submandibular lymph nodes increased up to 2.0 cm with expressed tenderness; preliminary diagnosis is acute tonsillopharyngitis; Infectious mononucleosis?». Pharyngoscopy showed bright hyperemia of edematous mucous membrane, hyperemia of enlarged palatine tonsils, visualized white plaque; single vesicular rashes on the anterior palatine arches and uvula. The patient received active etiologic, pathogenetic and symptomatic therapy. Instead of systemic antibacterial therapy, a combination drug based on gramicidin S and antiseptic component cetylpyridinium chloride was chosen. The patient was discharged from the hospital on Day 10 of hospitalization, the child had no complaints, the general condition returned to normal.

Clinical case 2. A 6-year-old child was diagnosed with acute pharyngitis, degree II palatine tonsils hypertrophy, degree II nasopharyngeal tonsil hypertrophy, submandibular and cervical lymphadenitis. The laboratory test results showed absence of β -hemolytic streptococcus. The combination drug based on gramicidin S and antiseptic component cetylpyridinium chloride was prescribed, the pharyngotonsillitis symptoms disappeared on Day 7 of observation.

Clinical observations demonstrate the possibility of using the combination drug for the complex treatment of acute tonsillopharyngitis of any etiology, including those that develop in childhood.

Keywords: sore throat, β -гемолитический стрептококк, антибактериальная терапия, антисептические средства β -hemolytic streptococcus, antibacterial therapy, antiseptic agents, children, tonsillopharyngitis, pharyngitis

For citation: Karpishchenko S.A., Alekseenko S.I., Drozdova M.V., Baranskaya S.V. Local treatment options for sore throat in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):72–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-72-79.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в глотке является распространенной жалобой, особенно среди детей. Болевой синдром может быть проявлением острого фарингита, назофарингита и тонзиллита. Другие патологические процессы также могут клинически проявляться болью в глотке. Среди таких причин можно выделить риносинусит, ларингит, трахеит, гастроэзофагальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ). ГЭРБ посвящено много исследований, и отмечена роль влияния заброса агрессивного гастроинтестинального содержимого на состояние верхних дыхательных путей. Наличие рефлюкса описано и у пациентов детского возраста. Состояния, сопровождающиеся кашлевым синдромом, могут вызывать боль в глотке. Механизм возникновения боли при этом происходит в результате механического повреждения слизистой оболочки при кашлевом рефлексе и за счет воздействия бронхиального секрета. Применение лекарственных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, вызывает кашель и может сопровождаться болевыми ощущениями. Воздействие аллергических агентов, пыльцы растений, пыли, газов, табачного дыма повреждает слизистую оболочку глотки [1–3]. Агрессивными факторами являются пищевые привычки. Употребление в пищу горячего, холодного, соленого, кислого, перченого нарушает целостность защитного респираторного эпителия. Кроме того, некоторые состояния могут маскировать боль в глотке: невралгия, остеохондроз шейного отдела позвоночника, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, зубная боль. Боль в глотке может

быть обусловлена атрофическими изменениями слизистой оболочки в результате перенесенного хирургического вмешательства (тонзиллэктомии) или наблюдается при длительном использовании деконгестантов и ингаляциях глюкокортикостероидами [4, 5].

Ведущими причинами боли в глотке являются фарингит и тонзиллофарингит, имеющие вирусную этиологию, а также бактерии, в т. ч. атипичной флоры (табл.) [1–6]. Среди вирусов выделяют грипп, парагрипп, коронавирус, риновирус, аденовирус, энтеровирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус и вирус простого герпеса.

● **Таблица.** Этиологические агенты фарингита и тонзиллофарингита

● **Table.** Etiological agents of pharyngitis and tonsillopharyngitis

Бактерии	Вирусы	Атипичная флора
- Group A beta-hemolytic streptococci - Group C streptococci - Neisseria gonorrhoeae - Corynebacterium diphtheriae - Fusobacterium necrophorum - Francisella tularensis - Yersinia pestis - Treponema pallidum - Mixed anaerobes	- Adenovirus - Herpes simplex virus 1 and 2 - Coxsackievirus - Rhinovirus - Coronavirus - Influenza A and B - Parainfluenza - Respiratory syncytial virus - Human herpes virus 4 (Epstein – Barr virus) - Human herpes virus 5 (Cytomegalovirus) - HIV	- Mycoplasma pneumoniae - Chlamydia pneumoniae - Chlamydia psittaci

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТЫ

Бактериальные тонзиллофарингиты β -гемолитического происхождения характерны для детей и диагностируются в 30–40% случаев и лишь в 5–15% встречаются среди взрослого населения [1–4]. Повышение порогов заболеваемости отмечается зимой и ранней весной в возрастной группе от 5 до 15 лет, что особенно характерно для организованных коллективов. β -гемолитический стрептококк реже встречается у детей дошкольного возраста и взрослых. Штаммы стрептококка С и G определяются у детей старшей возрастной группы и взрослых [2, 3]. Течение инфекции при этом менее тяжелое и не приводит к серьезным осложнениям.

При физикальном осмотре пациента следует оценить состояние глотки и гортаноглотки, исключить угрожающие жизни состояния. Фиксируется наличие отека и инфильтрации тканей шеи, состояние слизистой оболочки и парафарингеального пространства рото-, гортаноглотки и гортани [3–5].

Независимо от этиологии болевого синдрома в глотке, необходимо лечение, предотвращающее развитие осложнений. Отсутствие патогенной флоры в глотке, в особенности β -гемолитического стрептококка, исключает назначение антибактериальных препаратов. Необоснованное использование антибиотиков клинически не улучшает патологическое состояние и негативно влияет на состояние флоры глотки, вызывая присоединение грибковой флоры [1, 4, 6–8]. Решить проблему в большинстве случаев позволяет использование топических антибактериальных и антисептических средств. Хотя и местная терапия может приводить к развитию антибиотикорезистентности на местном уровне. Исходя из этого к препаратам топического действия предъявляются высокие требования, исключающие развитие резистентности.

При назначении терапии пациентам детского возраста следует рационально подходить к вопросу назначения антибактериальных препаратов. Речь касается не только развития резистентности, но и дисбиоза. Нарушение микрофлоры кишечника существенно снижает качество жизни больных, влияет на иммунный статус организма, также при этом нарушается адсорбция питательных и лекарственных веществ.

Для грамотного подхода при лечении боли в горле необходимо дифференцировать патологические состояния и причины их вызывающие [6]. При бактериальном воспалении боль в горле усиливается на фоне употребления пищи, т. к. при вирусном процессе – при пустом глотке. При вирусной этиологии отмечаются ощущение инородного тела и сухость в глотке. Вирусные фарингиты и тонзиллофарингиты сопровождаются симптомами и со стороны других органов, отмечаются заложенность носа и затруднение носового дыхания, отделяемое из носа, конъюнктивит, стоматит, кашель, осиплость, диарея. Интоксикационный синдром наиболее выражен при стрептококковом заболевании, отмечаются фебрильная лихорадка, слабость, головная боль. Грибковые тонзиллофарингиты имеют яркую системную симптоматику – в рамках общей интоксикации.

Боль неинтенсивная, налеты распространенные, творожистого характера. Присоединение грибковой флоры наблюдается у пациентов с иммунодефицитными состояниями (онкологические и аутоиммунные заболевания, СПИД).

Подтверждение стрептококковой этиологии тонзиллофарингита производится путем бактериологического исследования, однако это занимает длительное время. Использование стрептатестов и клинических шкал Centor и Mclsaac позволяет в более короткие сроки диагностировать стрептококковый процесс [6, 7, 9]. В детской практике широко применяется клиническая шкала Mclsaac. Обращают внимание на состояние слизистой оболочки – для пиогенного стрептококка характерно формирование петехий.

ТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

Выявление β -гемолитического стрептококка является показанием для антибиотикотерапии [1, 3, 4, 6–9]. Среди препаратов первой линии можно выделить амоксициллин и его защищенные формы. Другими препаратами выбора являются цефалоспорины II и III поколений. Макролиды применяются при аллергической непереносимости β -лактамов.

В последнее время все больше исследований посвящено биопленкам. Особенностью последних является наличие матрикса, включающего комплекс микроорганизмов. Бактерии и грибы способны обмениваться информацией, в т. ч. и о резистентности к препаратам, для микроорганизмов характерен процесс агрегации поверхности клеток, что повышает их устойчивость как к эндогенным, так и внешним факторам воздействия [6, 8, 9]. Системная терапия, как правило, не оказывает должного влияния на структуру биопленок, т. к. проникновение в эту среду препаратов резко ограничено. В отличие от этого топические средства способны разрушать матрикс биопленок, что существенным образом повышает значимость назначения местных антибактериальных и антисептических препаратов.

Топические препараты являются значимым дополнением системного лечения, а порой выступают в роли монотерапии. С учетом этого к лекарственным средствам местного воздействия предъявляются высокие требования: безопасность, эффективность, способность проникать в биопленки, длительность воздействия.

В период Великой Отечественной войны, в 1942 г., Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бражникова получили кристаллы антибактериального вещества [6, 8]. Был разработан грамицидин С, который сразу стал применять в качестве препарата для лечения раневых инфекций на фронте. Грамицидин С – антибиотик широкого спектра действия. В состав циклической белковой молекулы входят два пентапептида (L-валин, L-орнитин, L-лейцин, D-фенилаланин и L-пролин) [6, 8]. Доказана эффективность вещества и бактерицидное действие в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры, в т. ч. в отношении стрептококков и стафилококков. Грамицидин С разрушает цитоплазматическую мембрану микробной клетки, вызывая апоптоз. Описывается низкая антибиотикорезистентность. Механизм действия грамицидина С имеет сходство с бактериоцинами нормаль-

ной микрофлоры человека. При этом не происходит влияния на синтез РНК, экспрессии структурных белков и стимулирования адаптации на генном уровне. Таким образом, не формируется антибиотикорезистентность к этому веществу.

Цетилпиридиния хлорид является антисептиком, активным в отношении бактериальной, грибковой флоры и вирусов. Многие авторы описывают возможность цетилпиридиния хлорида проникать в биопленки, оказывая бактерицидное действие на микроорганизмы и препятствуя их адгезии. Эффективность в отношении влияния на биопленки продемонстрирована в эксперименте группы авторов, проведенном в 2011 г. [5, 7]. Бактерицидные свойства препарата выше по сравнению с хлоргексидином [7]. Исследование J.R. Radford [8] продемонстрировало щадящее воздействие на нормальную микрофлору слизистой оболочки даже при длительном использовании.

Лекарственный препарат Граммидин® представляет собой комбинацию грамицидина С и цетилпиридиния хлорида [6, 7, 9]. Сочетание двух активных веществ эффективно работает в отношении патогенной флоры, вызывающей воспалительный процесс в гортаноглотке. Клинически это проявляется в купировании болевого синдрома и уменьшении дискомфорта при глотании и употреблении пищи. Форма выпуска Граммидина в виде таблеток для рассасывания или дозированного спрея. Среди спреев Граммидин® является единственным представителем лекарственных препаратов на территории РФ, сочетающим топический антибиотик и антисептик [6, 9]. Таблетки применяются с 4-летнего возраста, спрей – с 3 лет. Средний курс применения лекарственного средства составляет 7 дней.

Большое количество клинических испытаний и исследований составляют доказательную базу эффективности и безопасности использования препарата Граммидин®, в т. ч. у пациентов детского возраста. Исследования выявили низкий риск появления побочных эффектов. Показаниями для использования Граммидина являются инфекционно-воспалительные заболевания глотки, такие как острый фарингит, острый назофарингит, хронический фарингит в стадии обострения [6, 7, 9, 10].

На базе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» и оториноларингологического отделения СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса» имеется большой клинический опыт по применению лекарственного препарата Граммидин® у детей с инфекционно-воспалительным поражением глотки.

Приводим собственные клинические наблюдения успешного применения препарата Граммидин® в педиатрической практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Ребенок К., 15 лет, поступил в СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса» в экстренном порядке с жалобами на сильную боль в горле, слабость, субфебрилитет, затрудненное носовое дыхание, увеличение шейных лимфоузлов, пастозность век, небольшие слизистые выделения из носа.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок заболел остро два дня назад с появления озноба и слабости. Самостоятельно принимал жаропонижающие препараты. К врачу не обращались. Боль в горле носила стойкий характер. На второй день от начала заболевания отмечено увеличение лимфоузлов шеи и пастозность лица.

Из анамнеза жизни и перенесенных болезней также известно, что ребенок редко болеет острыми респираторными заболеваниями. В возрасте 5 лет мальчику была выполнена аденотомия. С 7-летнего возраста пациент наблюдается аллергологом по поводу поливалентной медикаментозной аллергии на антибактериальные препараты пенициллинового, цефалоспоринового ряда, макролиды и аллергического персистирующего ринита средней степени тяжести. Аллергическая реакция на медикаменты проявлялась отеком Квинке. Периодически получает курсы противоаллергической терапии в виде топических назальных кортикостероидов и антигистаминных препаратов второго поколения. Отягощен семейный аллергологический анамнез. У отца отмечался аллергический интермиттирующий ринит, поллиноз, у бабушки по отцовской линии – atopическая бронхиальная астма.

При поступлении в СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса» состояние ребенка по заболеванию расценивалось как средней тяжести, отмечалась субфебрильная температура 37,8 °С, пациент отмечал плохое самочувствие.

При оценке соматического статуса отмечалось учащенное сердцебиение до 102 уд/мин и увеличение нижней границы печени при пальпации на 1,0 см. Другие соматические отклонения и изменения в неврологическом статусе выявлены не были.

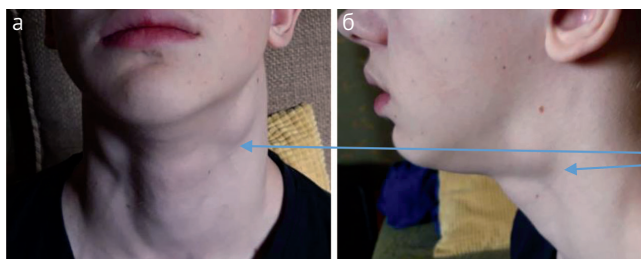
При осмотре определялась легкая пастозность мягких тканей лица с усилением параорбитальной области. При пальпации выявлялось увеличение подчелюстных лимфоузлов до 2,0 см с четкой выраженной болезненностью (рис. 1а, б).

При осмотре лор-органов отмечено, что при риноскопии слизистая оболочка носа была гиперемированная, отечная, отделяемое было скудное, слизистого характера. При этом носовое дыхание было выражено нарушено. Перегородка носа в зоне средней раковины была незначительно искривлена влево.

При отоскопии отделяемое в наружных слуховых проходах отсутствовало, барабанные перепонки с двух сто-

● **Рисунок 1.** Увеличение подчелюстных лимфатических узлов у пациента К. 15 лет

● **Figure 1.** Enlargement of submandibular lymph nodes in patient K., 15 years old



а) вид спереди; б) вид сбоку. Стрелкой показаны проекции подчелюстных лимфатических узлов

рон были серые, блестящие, опознавательные знаки контурировались. Нарушение слуха не выявлялось.

При осмотре ротовой полости слизистая оболочка была розовая, без патологических изменений. При фарингоскопии выявлялась ярко гиперемированная и отечная слизистая оболочка, небные миндалины были гиперемированы, увеличены в размерах. На миндалинах визуализировались белого цвета налеты, покрывающие островками поверхность, но не переходящие на небные дужки. Кроме того, отмечались единичные везикулярные высыпания на передних небных дужках и uvula (рис. 2а).

При назофарингоскопии отмечена остаточная лимфоидная ткань в своде носоглотки, которая также была гиперемирована, инфильтрирована. Устья слуховых труб изменены не были.

В клиническом анализе крови имели место признаки воспаления – умеренный лейкоцитоз до $12,5 \times 10^9/\text{л}$ ($4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$ референтное значение) и ускорение СОЭ до 30 мм/ч ($2\text{--}15$ мм/ч). В лейкоцитарной формуле отмечен сдвиг влево до миелоцитов – 2%, палочкоядерных – 8%, появление активированных лимфоцитов – 39% и атипичных мононуклеаров – 6%.

В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение значений печеночных ферментов: АлАТ до 81 Ед/л (при референтном показателе < 27 Ед/л), АсАТ до 54 Ед/л (при референтном показателе < 29 Ед/л).

Пациенту был установлен предварительный диагноз «острый тонзиллофарингит. Инфекционный мононуклеоз?».

Учитывая состояние средней тяжести, явления интоксикации и отягченный анамнез в виде наличия у пациента выраженной медикаментозной поливалентной аллергии, ребенок был госпитализирован в боксированное отделение стационара.

В последующем в мазке по результатам исследования биоматериала, взятого со слизистой оболочки глотки, методом ПЦР выявлена ДНК вируса Эпштейна – Барр. Установлен основной клинический диагноз «инфекционный мононуклеоз, среднетяжелое течение». Сопутствующими диагнозами у пациента были «аллергический персистирующий ринит, среднетяжелое течение», «лекарственная поливалентная аллергия».

За период нахождения в стационаре пациенту проводилась активная этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия.

С дезинтоксикационной целью выполнялись внутривенные инфузии растворами Рингера, 5%-ной глюкозы, 0,9%-ным раствором изотонического раствора натрия хлорида в возрастных дозировках в течение 5 дней. С противовирусной и иммуномодулирующей целью был назначен интерферон альфа-2 бета в форме ректальных свечей в дозировке по 500000 ЕД два раза в день в течение 10 дней. С противовоспалительной и анальгезирующей целью пациент принимал ибупрофен в возрастной дозировке.

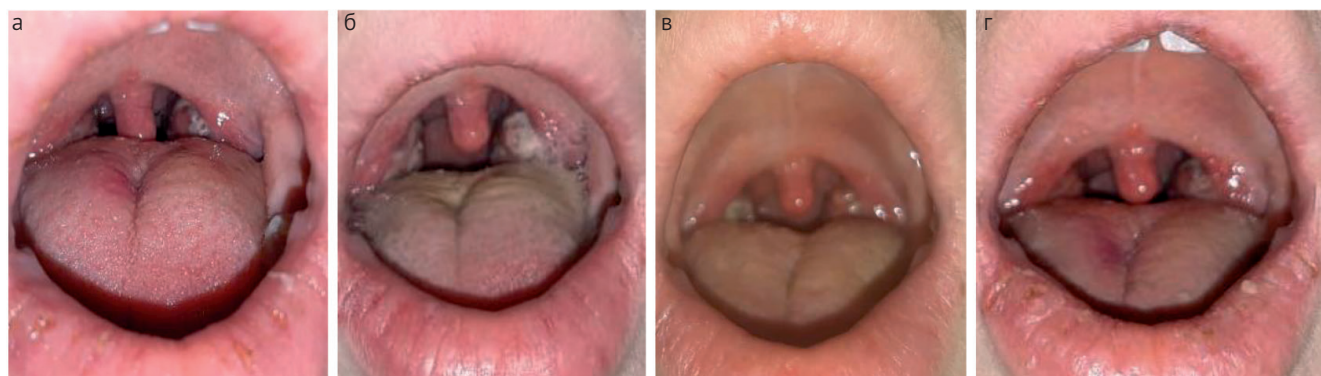
От проведения системной антибактериальной терапии, несмотря на индивидуальный выбор антибактериального препарата с учетом поливалентной аллергии, родители ребенка категорически отказались.

Нами был выбран препарат Граммидин® с целью местного антибактериального действия, направленного на уничтожение патогенных и условно-патогенных бактерий, вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания ротовой полости и глотки и на профилактику бактериальных осложнений инфекционного мононуклеоза. Кроме того, цетилпиридиния хлорид, входящий в состав Граммидина, является антисептиком широкого спектра действия. Он уничтожает вирусы, простейшие, грибки и другие микробы, вызывающие инфекционно-воспалительные заболевания ротовой полости и глотки. Таким образом, фактически Граммидин® соединил в себе широкий спектр локального этиотропного воздействия. Пациенту К. 15 лет препарат Граммидин® был назначен в дозировке 3 мг по 2 таблетки 4 раза в день, рассасывая в полости рта в течение 20–30 мин, с последующим воздержанием от приема воды и пищи в течение 1,5 ч. Препарат принимался 7 дней.

Из дополнительных способов местного лечения ребенку проводилась ирригационная терапия растворами морской воды в виде орошений полости носа и носоглотки 3 раза в день, полосканий горла антисептическими растворами в течение 7 дней.

На третий день лечения общее состояние ребенка стало улучшаться. В то же время при фарингоскопии были отмече-

● **Рисунок 2.** Фарингоскопическая картина пациента К. 15 лет
● **Figure 2.** Pharyngoscopic picture of patient K., 15 years old



а) в день обращения; б) на 3-й день госпитализации; в) на 6-й день госпитализации; г) на 10-й день заболевания

ны признаки нарастания воспалительных явлений: усилилась гиперемия и отек слизистой оболочки, увеличилось количество везикулярных высыпаний на мягком небе, увеличилось количество налетов на миндалинах и изменился их характер: они стали грязно-серого цвета, плотные, сливающиеся, но по-прежнему не переходящие на небные дужки (рис. 2б). На 6-й день заболевания на фоне продолжающейся терапии отмечены отчетливые признаки уменьшений явлений интоксикации, температура тела лишь повышалась эпизодически до субфебрильных цифр. При фарингоскопии воспалительные явления глотки в виде отека и гиперемии слизистой оболочки уменьшились, налеты на миндалинах приобрели островковый характер (рис. 2в).

Пациент был выписан из стационара на 10-й день госпитализации. На момент выписки жалоб ребенок не имел, общее состояние нормализовалось. Температура тела носила нормальные показатели. Было отмечено некоторое уменьшение в размерах шейных лимфатических узлов, при этом они стали стойко безболезненными при пальпации. Со стороны соматических органов сохранялись изменения в виде увеличения печени до 1,0 см при пальпации от края реберной дуги.

В лабораторных показателях отмечена нормализация лейкоцитарной формулы, с сохранением ускоренного СОЭ до 20 мм/ч. Сохранялись единичные атипичные мононуклеары. В биохимическом анализе крови отмечено уменьшение показателя АлАТ до 51 Ед/л (при референтном показателе < 27 Ед/л), АсАТ до 34 Ед/л (при референтном показателе < 29 Ед/л).

При выявлении антител к вирусу Эпштейна – Барр идентифицированы антитела IgM VCA 1,16 КП (референтное значение до 0,8 – отрицательный).

При фарингоскопии отмечено улучшение состояния миндалин и слизистой оболочки глотки. Налеты практически не визуализировались, гиперемия и отек слизистой оболочки были выражены незначительно (рис. 2г).

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение инфекциониста, педиатра, оториноларинголога. Было рекомендовано соблюдать охранительный режим, диету и продолжить ирригационную терапию носовой полости, носоглотки и глотки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

В феврале 2020 г. в поликлинику СПб НИИ ЛОР обратился ребенок 6 лет с жалобами на боль в горле, субфебрильную температуру тела. В течение 5 дней родители отмечают, что у ребенка появились боль в глотке при глотании, затруднение носового дыхания, ночной храп, увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов, общая слабость. Наблюдался педиатром в поликлинике по месту жительства. Принимал сосудосуживающие и антигистаминные препараты, местные топические глюкокортикостероиды с непродолжительным положительным эффектом.

Проведено клиническое обследование по общепринятой схеме: сбор анамнеза и жалоб. При объективном осмотре выявлены гипертрофия небных миндалин 2-й

степени с явлениями фарингита, гипертрофия глоточной миндалины 2-й степени с нарушением носового дыхания. Визуально и пальпаторно определялись в области латеральной поверхности шеи лимфатические узлы, не спаянные с окружающими тканями, безболезненные размером до 1,5 см. Выставлен основной диагноз «острый фарингит, гипертрофия небных миндалин II степени, гипертрофия носоглоточной миндалины II степени, подчелюстной и шейный лимфаденит». Таким образом, клинически у ребенка установлен острый лимфопролиферативный синдром вирусной или бактериальной этиологии.

Дифференциальная диагностика включал тесты иммунодиагностики, направленные на выявление дискретных антигенов, которые являются маркерами:

■ остроты и тяжести воспалительного процесса (содержание С-реактивного белка (СРБ));

■ бета-гемолитического стрептококка – уровень антистрептолизина-О (АСЛ-О).

Повышение концентрации СРБ является самым ранним признаком инфекции, а эффективная терапия проявляется снижением концентрации. Количественный мониторинг СРБ при инфекционной патологии имеет дифференциально-диагностическое значение: при вирусных инфекциях уровень СРБ повышается умеренно, не более чем десятикратно; более выраженное нарастание СРБ свидетельствует о бактериальной инфекции.

При клинической оценке состояния ребенка в нашем конкретном случае установлена величина СРБ – 12 мг/мл, что соответствовало удовлетворительному состоянию и вероятной вирусной этиологии заболевания.

Согласно современным представлениям, небные и глоточные миндалины у детей являются входными воротами для стрептококковой инфекции. Наиболее чувствительным тестом является определение антистрептолизина-О (АСЛ-О). Поэтому у данного ребенка была определена концентрация АСЛ-О в сыворотке крови. Уровень АСЛ-О был менее 200 МЕ/мл, что исключало наличие β-гемолитического стрептококка.

В клиническом анализе крови было отмечено увеличение моноцитов до 13% (при норме до 10%) и увеличение лимфоцитов до 75% (при норме до 55%). Выявленные гематологические изменения характерны для любых вирусных инфекций (ОРВИ, герпес-вирусная и др.).

Определение этиологии заболевания необходимо для проведения адекватного лечения. Назначена соответствующая состоянию пациента терапия: препарат Граммин® детский по 1 таблетке 4 раза в день для рассасывания в полости рта в течение 7 дней, полоскание глотки антисептическими растворами, в полость носа – противовоспалительная терапия с использованием противовоспалительных глюкокортикостероидов.

Оценка эффективности подобранной терапии проводилась на основании изменения клинических субъективных симптомов (купирование болевого синдрома в горле, уменьшение заложенности носа, дискомфорта при глотании и употреблении пищи), объективных данных (температурная реакция, уменьшение гиперемии и зернистости задней стенки глотки, степень гипертрофии глоточной и

небных миндалин, величина шейных и подчелюстных лимфатических узлов). Необходимо отметить, что снижение интенсивности болевого синдрома в глотке и дальнейшее его купирование с использованием местного комбинированного препарата Граммидин® с противовоспалительным и анальгезирующим действием удалось достичь в течение первого дня после первого применения. Явления фаринготонзиллита стихли на 7-й день наблюдения.

Учитывая необходимость верификации причинного фактора заболевания, проведено лабораторное тестирование на наличие герпес-вирусной инфекции (качественное определение ДНК вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса (ВПГ-6) методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени в слюне и в крови, иммуноферментный анализ с определением антител IgM и IgG к антигенам ЦМВ и ВПГ-6, к раннему, ядерному, вирусному капсидному антигенам ВЭБ). Установлена активная стадия ВЭБ-инфекции.

Назначена коррекция ранее подобранной терапии с включением рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2 бета, низкомолекулярного индуктора интерферона и иммуномодулятора. Рекомендовано дальнейшее наблюдение инфекциониста и лор-врача по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинические наблюдения демонстрируют возможность применения препарата Граммидин® для комплексного лечения острых тонзиллофарингитов любой этиологии. Кроме того, в случаях противопоказаний к системной антибактериальной терапии топический антибактериальный препарат Граммидин® может оказать локальное антибактериальное, противовирусное, противогрибковое действие, в т. ч. в детском возрасте.

Поступила / Received 12.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2020
Принята в печать / Accepted 01.10.2020

Список литературы

- Weber R. Pharyngitis. *Prim Care*. 2014;41(1):91–98. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.010.
- Miskovic A., Johnson M., Frost L., Fernandez E., Pistorio A., Disma N. A prospective observational cohort study on the incidence of postoperative sore throat in the pediatric population. *Paediatr Anaesth*. 2019;29(12):1179–1185. doi: 10.1111/pan.13757.
- Spurling G.K., Del Mar C.B., Dooley L., Foxlee R., Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD004417. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.
- Карпищенко С.А., Алексеенко С.И., Баранская С.В. Лечение тонзиллофарингитов у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):70–75. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-70-75.
- Колесникова О.М., Карпищенко С.А., Легкова Ю.В. Противовоспалительная терапия заболеваний глотки. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(3):53–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41240585>.
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Топоркова Л.А., Карпова О.Ю. Возможности топических этиотропных препаратов в лечении больных острым тонзиллофарингитом. *РМЖ*. 2018;(10):97–102. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_topicheskikh_etiotropnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostрым_tonzillofaringitom/.
- Мальцева Г.С., Карпищенко С.А. Роль фитотерапии в лечении хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2020;(6):36–43. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-36-43.
- Radford J.R., Beighton D., Nugent Z., Jackson R.J. Effect of use of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash on normal oral flora. *J Dent*. 1997;25(1):35–40. doi: 10.1016/s0300-5712(95)00116-6.
- Геппе Н.А., Дронов И.А. Применение местных антисептических средств при остром и хроническом тонзиллофарингите у детей. *Доктор.Ру*. 2014;(9–10):71–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23369591>.
- Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Клинико-этиологические аспекты лимфопролиферативного синдрома у детей 2–3 лет. *Российская оториноларингология*. 2019;18(6):18–25. doi: 10.18692/1810-4800-2019-6-18-25.

References

- Weber R. Pharyngitis. *Prim Care*. 2014;41(1):91–98. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.010.
- Miskovic A., Johnson M., Frost L., Fernandez E., Pistorio A., Disma N. A prospective observational cohort study on the incidence of postoperative sore throat in the pediatric population. *Paediatr Anaesth*. 2019;29(12):1179–1185. doi: 10.1111/pan.13757.
- Spurling G.K., Del Mar C.B., Dooley L., Foxlee R., Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD004417. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.
- Karpishchenko S.A., Alekseenko S.I., Baranskaya S.V. Treatment of tonsillopharyngitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):70–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-70-75.
- Kolesnikova O.M., Karpishchenko S.A., Legkova Y.V. Anti-inflammatory therapy of throat diseases. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(3):53–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41240585>.
- Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Toporkova L.A., Karpova O.Yu. Possibilities of topical etiotropic drugs in the treatment of patients with acute tonsillopharyngitis. *RMZH = RMJ*. 2018;(10):97–102. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_topicheskikh_etiotropnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostрым_tonzillofaringitom/.
- Maltseva G.S., Karpishchenko S.A. The role of herbal medicine in the treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):36–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-36-43.
- Radford J.R., Beighton D., Nugent Z., Jackson R.J. Effect of use of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash on normal oral flora. *J Dent*. 1997;25(1):35–40. doi: 10.1016/s0300-5712(95)00116-6.
- Geppe N.A., Dronov I.A. Use of topical antiseptics in acute and chronic tonsillopharyngitis in children. *Doktor.Ru = Doctor*. 2014;(9–10):71–75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23369591>.
- Drozдова M.V., Larionova S.N., Tyrnova E.V. Clinical and etiological aspects of the lymphoproliferative syndrome in 2–3-year-old children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(103):18–25. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2019-6-18-25.

Информация об авторах:

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач-оториноларинголог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса»; 193036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8; e-mail: karpishchenkos@mail.ru

Алексеев Светлана Иосифовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела разработки высокотехнологичных методов лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; заведующая отделением оториноларингологии, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса»; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8; доцент кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: svolga-lor@mail.ru

Дроздова Марина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: drozdova1504@yandex.ru

Баранская Светлана Валерьевна, к.м.н., врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения, младший научный сотрудник оториноларингологического отдела Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: sv-v-b@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey A. Karpishchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Acting Director, Federal State Budget Institution "Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Head of Chair for Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Otorhinolaryngologist, Saint Petersburg State-Financed Health Institution "Rauchfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies"; 8, Ligovskiy Ave., St Petersburg, 191036, Russia; e-mail: karpishchenkos@mail.ru

Svetlana I. Alekseenko, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of High-Tech Healthcare Technology Development, Federal State Budget Institution "Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Head of Otorhinolaryngology Department, Saint Petersburg State-Financed Health Institution "Rauchfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies"; 8, Ligovskiy Ave., St Petersburg, 191036, Russia; Associate Professor, Otorhinolaryngology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Ostrovityanova St., Moscow, 191015, Russia; e-mail: svolga-lor@mail.ru

Marina V. Drozdova, Dr. of Sci. (Med.), leading researcher of the Department of development and implementation of high-tech treatment methods, Federal State Budget Institution "Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; e-mail: drozdova1504@yandex.ru

Svetlana V. Baranskaya, Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist of Otorhinolaryngology Department, Junior Researcher of Otorhinolaryngology Department, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Teaching Assistant of Chair for General Medical Practice (Family Medicine), Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: sv-v-b@yandex.ru

Макролиды в современной терапии внебольничной пневмонии у детей

Ю.Л. Мизерницкий, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Внебольничная пневмония остается одной из актуальнейших проблем педиатрии. В статье представлены данные о ее распространенности, смертности детей от этого заболевания, критерии диагностики и подходы к терапии. В Российской Федерации болезни органов дыхания у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития. Подробно рассмотрены возрастные особенности этиологического спектра внебольничной пневмонии у детей и проблема лекарственной резистентности возбудителей. Резкий рост устойчивости наиболее распространенного в раннем и дошкольном возрасте возбудителя заболевания – пневмококка к макролидным антибиотикам, произошедший в последние годы, заставляет пересмотреть вопрос о месте этих препаратов в педиатрической практике. Одновременно макролиды сохраняют высокую активность в отношении атипичных возбудителей, этиологическая значимость которых возрастает с возрастом детей. В связи с этим в статье подробно рассмотрены и уточнены современные показания к назначению макролидов, уникальные отличия 16-членного макролида джозамицина от других препаратов данного ряда, механизмы его действия. Благодаря особенностям химической структуры джозамицин сохраняет активность в отношении значительной части пневмококков, все более устойчивых к 14- и 15-членным макролидам. Представлены преимущества детских лекарственных форм, в частности диспергируемой таблетки (солутаб). Подобная форма за счет контролируемого высвобождения обеспечивает удобство использования, максимальную биодоступность (независимо от приема пищи), минимальную частоту побочных эффектов, не действует на моторику желудочно-кишечного тракта. Лечение пневмоний и других инфекций дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, не ограничивается антибактериальными средствами, является всегда комплексным и строится с учетом преобладающих в клинической картине синдромов.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, макролиды, джозамицин, солутаб

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л. Макролиды в современной терапии внебольничной пневмонии у детей. *Медицинский совет.* 2020;(18):80–85. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-80-85.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Macrolides in the modern therapy of community-acquired pneumonia in children

Yury L. Mizernitskiy, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Community-acquired pneumonia remains one of the most pressing problems in pediatrics. The article presents data on its prevalence, child mortality from this disease, diagnostic criteria and approaches to therapy. In the Russian Federation, respiratory diseases in children aged 0–17 take third place in the structure of causes of death after external causes and malformations. The age characteristics of the etiological spectrum of community-acquired pneumonia in children and the problem of drug resistance of pathogens are discussed in detail. The sharp increase in resistance to macrolide antibiotics of the most common pathogen of the disease in early and pre-school age, pneumococcus, which occurred in recent years, makes it necessary to reconsider the question of the place of these drugs in pediatric practice. At the same time, macrolides remain highly active against atypical pathogens, whose etiological significance increases with age. In this regard, modern indications for prescription of macrolides, unique distinctions of 16-membered josamycin macrolide from other drugs of this series, and mechanisms of its action are reviewed and clarified in the article. Due to the peculiarities of its chemical structure, josamycin remains active against a significant part of pneumococci, which is increasingly resistant to 14- and 15-membered macrolides. The advantages of children's dosage forms are presented, in particular, the dispersible tablet (solutab). This form, due to controlled release, provides convenience of use, maximum bioavailability (regardless of food intake), minimal frequency of side effects, and does not affect the gastrointestinal motility. Treatment of pneumonia and other respiratory tract infections, especially in young children, is not limited by antibiotics, is always complex and is based on the prevailing syndromes in the clinical picture.

Keywords: children, community-acquired pneumonia, macrolides, josamycin, solutab

For citation: Mizernitskiy Yu.L. Macrolides in the modern therapy of community-acquired pneumonia in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(18):80–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-80-85.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания упорно лидируют в структуре общей заболеваемости у детей. Острые респираторные инфекции, действительно, наиболее частые заболевания в детском возрасте, особенно в первые годы жизни. Именно этим определяется их не только медицинская, но и социальная значимость. В Российской Федерации болезни органов дыхания у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития [1].

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – этиологически разнородная группа инфекций со сходными клиническими характеристиками в виде воспаления слизистых оболочек респираторного тракта. Наиболее серьезной проблемой являются инфекции нижних дыхательных путей, особенно пневмонии, что побудило ведущих экспертов страны разработать научно-практическую программу «Внебольничная пневмония у детей (распространенность, диагностика, лечение и профилактика)» (2011), ставшую фактическим формуляром для практикующих педиатров. В настоящее время вышло второе издание этих клинических рекомендаций и готовится третье [2]. Согласно им и в соответствии с современной классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) под внебольничной пневмонией понимают острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48–72 ч госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные изменения), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [2, 3].

Следует отметить, что основная часть смертности от ОРЗ связана именно с пневмониями у детей первых лет жизни – ежегодно в мире от них умирает более 1,5 млн детей в возрасте до 5 лет. По данным Росстата, заболеваемость болезнями органов дыхания среди детей 0–14 лет составляет 117 377,4 на 100 тыс. населения (2017), смертность – 3,6 на 100 тыс. населения (2016) [1]. Причем при детальном рассмотрении почти в четверти случаев (24%) пневмония выступает не основной, а конкурирующей причиной смерти больных [4]. Тем не менее, по данным статистики, пневмония занимает 2-е место в структуре причин смертности детей и 3-е место в структуре причин младенческой смертности (2016). Согласно данным ООН и ЮНИСЕФ в мире от пневмонии ежедневно умирает 2200 детей, т. е. 1,4 млн в год. Пневмония является причиной смерти каждого пятого умершего ребенка до 5 лет.

Факторами риска летального исхода от пневмонии у детей являются:

- возраст до 5 лет и мужской пол;
- неблагоприятный преморбидный фон;
- низкий социально-экономический статус семьи;
- позднее обращение (или не обращение) за медицинской помощью;
- позднее поступление в стационар и начало терапии [4].

Чаще всего (у 95%) острые респираторные инфекционные заболевания имеют вирусную природу, реже (обычно как осложнение вирусных инфекций) – бактериальную. В ряде случаев они могут быть обусловлены атипичными микроорганизмами (микоплазмами, хламидиями, легионеллами, пневмоцистами), редко – грибковой инфекцией.

Среди вирусных возбудителей ОРЗ наиболее частыми являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, корона- и риновирус, ЕСНО- и Коксаки-вирусы. Среди бактериальных возбудителей у детей в возрасте от 3–6 мес. и до 6 лет в настоящее время лидируют пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Hemophilus influenzae*) [2, 5]. С возрастом увеличивается удельный вес атипичных возбудителей.

Диагноз пневмонии следует всегда подозревать при лихорадке выше 38° С в течение 3 сут. и более, наличии одышки (более 50–60/мин – у детей до 1 года, более 40/мин – у детей старше 1 года), втяжении уступчивых мест грудной клетки при дыхании (в отсутствие крупа и бронхообструктивного синдрома) [6].

Часто пневмония сопровождается выраженными воспалительными реакциями со стороны крови (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускоренная СОЭ), а также повышением уровня прокальцитонина. В то же время следует помнить, что диагноз пневмонии является клинико-рентгенологическим и потому требует своего рентгенологического подтверждения.

Назначение антибактериальных средств патогенетически обосновано только при ОРВИ, осложненных бактериальной инфекцией дыхательных путей (т. е. при наличии клинически и инструментально определяемых бактериальных очагов, соответствующих гематологическим сдвигам) [5–7].

Применение антибактериальных средств для профилактики бактериальных осложнений ОРВИ, как правило, нецелесообразно и может касаться только проблемных категорий больных (ослабленных, с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированных и т. п.).

Необходимо также иметь в виду, что по клинической картине и рентгенологическим данным определить этиологию пневмонии не представляется возможным. *Практически все методы этиологической диагностики имеют ретроспективный характер. Поэтому при назначении терапии руководствуются клиническими показаниями и эпидемиологической ситуацией.*

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

При наличии показаний к системным антибиотикам выбор врачами стартового препарата осуществляется эмпирически, с учетом вероятной этиологии и лекарственной чувствительности предполагаемого возбудителя.

Лечение пневмонии всегда желательно проводить в домашних условиях. Госпитализации подлежат пациенты первого полугодия жизни, больные с тяжелыми и осложненными формами пневмонии, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, дети из социально неблагополуч-

ных семей при невозможности организации их лечения в домашних условиях, а также при отсутствии улучшения в динамике назначенной стартовой терапии [2].

Всегда предпочтительна монотерапия пероральным лекарственным препаратом. Правильность выбора антибиотика подтверждает быстрая положительная динамика клинического состояния. При отсутствии таковой в течение 2 сут. решают вопрос о смене антибиотика или используют комбинацию препаратов для расширения антибактериального спектра.

Клинически типичную этиологию пневмонии, наиболее частыми возбудителями которой у детей дошкольного возраста являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, можно заподозрить при наличии лихорадки с токсикозом, укорочения перкуторного звука, влажных хрипов (необязательно), лейкоцитоза и СРБ выше 30–60 мг/л в крови.

При этом препаратами выбора в педиатрической практике являются пенициллины широкого спектра – β-лактамы (амоксциллин, амоксциллин/клавуланат), а в качестве альтернативы могут быть использованы цефалоспорины II–III поколения [2, 7, 8].

Все препараты из группы β-лактамов действуют бактерицидно. Механизм действия этих антибиотиков заключается в их способности проникать через клеточную оболочку бактерий и связываться с так называемыми пенициллинсвязывающими белками. В результате нарушается синтез пептидогликана в микробной стенке, что приводит к нарушению строения клеточной стенки.

Пневмококки также долгое время обнаруживали достаточно высокую чувствительность к макролидам, это обусловило высокую их популярность, а широкое, практически бесконтрольное использование в качестве стартовой терапии неминуемо привело в последние годы к катастрофе – формированию резистентности к кларитромицину, азитромицину, некоторым другим макролидам у 30–50% больных [9, 10]. Таким образом, рост антибиотикорезистентности возбудителей, вызывавший озабоченность врачей во всем мире, не обошел и нашу страну!

Об атипичной пневмонии следует думать при лихорадке в отсутствие выраженного токсикоза, при наличии массы мелких хрипов, их асимметрии, сопутствующем конъюнктивите, нормальном числе лейкоцитов и уровне СРБ в крови [6]. Характерный для микоплазменной и хламидийной инфекции бронхообструктивный синдром при его наличии также указывает на атипичный характер заболевания [11].

Возбудителями атипичных внебольничных пневмоний чаще всего являются *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.* Следует отметить, что этиологическая значимость внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл) в последнее десятилетие существенно возросла – до 25–40% [2].

При атипичной пневмонии лечение амоксициллином неэффективно, и терапию осуществляют препаратами макролидного ряда.

Макролиды имеют целый ряд положительных свойств. Они не разрушаются β-лактамазами, которые вырабаты-

вают некоторые причинно-значимые микроорганизмы (моракселла, гемофильная палочка). Практически ценным является также то, что макролиды дают минимальное количество нежелательных реакций [12, 13]. Даже присущая очень высоким дозам макролидов гепатотоксичность в применяемых в практике дозировках себя не обнаруживает [14]. Низкая токсичность макролидов позволяет использовать их в педиатрии для лечения детей всех возрастных групп! Они высокоэффективны при пероральном применении (имеются формы для детей – суспензии и саше), что особенно важно в педиатрии. Могут приниматься 1–2 раза в день непродолжительными курсами [15].

Макролидные антибиотики являются липофильными соединениями, они хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы и ткани. По способности проникать через гистогематические барьеры макролиды превосходят β-лактамы. Несомненным достоинством макролидов является их способность создавать высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Тканевые концентрации джозамицина, кларитромицина, азитромицина в 10–100 раз выше плазменных, что обуславливает наибольшую эффективность этих препаратов против внутриклеточных возбудителей. Концентрации антибиотиков, создаваемые в легочной паренхиме, бронхах, бронхиальном секрете, во много раз превышают минимальные подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов. Высокая тропность макролидов к легочной ткани обуславливает эффективность их применения в терапии бронхолегочных заболеваний [16].

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают и создают высокие концентрации в различных клетках – гранулоцитах, моноцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах, что имеет существенное значение при лечении пневмоний, вызванных именно внутриклеточными патогенными микроорганизмами – легионеллами, микоплазмами, хламидиями. Кларитромицин, джозамицин, азитромицин способны проникать в фагоцитирующие клетки и транспортироваться в очаг воспаления. Концентрации этих антибиотиков в тканях длительно сохраняются на терапевтическом уровне в результате их медленного высвобождения из клеток. Установлено, что эти препараты также обладают иммуностимулирующими свойствами [17, 18]. В частности, они повышают фагоцитарную активность и дегрануляцию фагоцитов, активность Т-киллеров, что оказывает дополнительное воздействие при лечении инфекций дыхательных путей.

Для всех макролидов характерно наличие постантибиотического эффекта, выражающегося в продолжении подавления роста бактерий после прекращения приема антибиотика, что имеет важное клиническое значение.

Произошедший рост резистентности пневмококка к макролидам заставил в настоящее время строго ограничить их применение только случаями атипичных инфекций, при которых эти антибиотики показаны и остаются исключительно эффективными [2, 10].

Нередко макролиды приходится включать вторым антибиотиком в схемы терапии при микст-инфекции, обусловленной сочетанием типичных и атипичных возбудителей [19].

Среди современных высокоэффективных макролидов особое внимание привлекает джозамицин [20–24]. Это природный 16-членный антибиотик, имеющий существенные отличия от 14-членных (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15-членных (азитромицин), обусловленные различием химической структуры (лактонного кольца). В связи с этими особенностями к джозамицину не развивается устойчивость, связанная, в частности, с эффлюксом, характерная для других макролидов, что выделяет джозамицин из всей группы макролидных антибиотиков [25]. Он используется в практике уже с 1970-х гг.

Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом. Препарат оказывает преимущественно бактериостатическое действие. Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *S. pneumoniae*, является модификация мишени вследствие диметилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы. Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть конститутивной и индуцибельной. Индуцибельно резистентные штаммы устойчивы к макролидам-индукторам (14- и 15-членным), но сохраняют чувствительность к неиндуцирующим 16-членным макролидам, включая джозамицин [26]. Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам связан с выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюксом), он проявляется только в отношении 14- и 15-членных макролидов, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам сохраняется [27]. Таким образом, благодаря особенностям химической структуры джозамицин сохраняет активность в отношении значительной части пневмококков, все более устойчивых к 14- и 15-членным макролидам [10, 28]. Выше-сказанное обусловило успешное применение джозамицина при ВП при ее нетяжелом течении у пациентов без серьезных факторов риска. Другими достоинствами джозамицина являются стабильная биодоступность при пер-

оральном приеме независимо от приема пищи, создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности [29]. Он обладает минимальным числом побочных эффектов [21].

Джозамицин продемонстрировал свою высокую эффективность в отношении микоплазменной и хламидийной инфекций в контролируемых клинических исследованиях [20, 23, 24, 29].

В частности, в одном из российских многоцентровых исследований джозамицин показал высокую клиническую (92,8%) и бактериологическую (85,6%) эффективность, а также благоприятный профиль безопасности у пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией, госпитализированных в несколько московских клиник [24].

Для педиатрической практики существенно важно наличие органолептически приемлемых и одновременно удобных лекарственных форм, обеспечивающих высокую комплаентность и приверженность пациентов терапии. Инновационной разработкой в этом отношении являются растворимые формы антибиотиков на основе технологии «Солютэб», в частности диспергируемые таблетки джозамицина – Вильпрафен Солютэб [15]. Подобная форма за счет контролируемого высвобождения обеспечивает удобство использования, максимальную биодоступность (независимо от приема пищи), минимальную частоту побочных эффектов, не действует на моторику желудочно-кишечного тракта. Суточную дозу для детей из расчета 40–50 мг/кг массы тела делят на 2–3 приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, лечение пневмоний и других инфекций дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, не ограничивается антибактериальными средствами, является всегда комплексным и строится с учетом преобладающих в клинической картине синдромов [30]. Очень важен учет фоновых состояний и сопутствующей патологии, профилактике и лечению которых также необходимо уделять должное внимание.



Поступила / Received 20.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2020

Принята в печать / Accepted 05.10.2020

Список литературы

- Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю. (ред.) *Здравоохранение в России. 2017*. М.: 2017. 170 с. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf.
- Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б. и др. *Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации*. М.: Оригинал-макет; 2015. 64 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/028.pdf>.
- Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Практическая медицина*. 2010;(6):93–97. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rabochaya-klassifikatsiya-osnovnyh-klinicheskikh-form-bronholegocnyh-zabolevaniy-u-detey/viewer>.
- Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Ермакова И.Н., Неретина А.Ф., Кожевникова Т.Н., Корсунский А.А. и др. Организация медицинской помощи детям с пневмонией в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2005;50(3):4–8.
- Баранов А.А. (ред.) *Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика*. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2002. 69 с. Режим доступа: <http://bono-esse.ru/bliz-zard/DeTi1/ORVI/vv.html>.
- Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии. В: Таточенко В.К. *Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей*. М.: ИПК Континент-Пресс; 2008. Режим доступа: <http://diagnoster.ru/bolezni/p-bolezni/plevrit/vnebolnichnyie-pnevmonii>.
- Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Острые респираторные заболевания. В: Царегородцев А.Д. (ред.) *Фармакотерапия детских болезней. Руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2010. 880 с.
- Заплатников А.Л., Коройд Н.В., Гирина А.А., Нейман И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного

- тракта у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):22–29. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/114/40>.
9. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(4):329–341. Режим доступа: <http://www.antibiotic-save.ru/files/pdf/antibiotic-resistance-streptococcus-pneumoniae.pdf>.
 10. Иванчик Н.В., Чагярян А.Н., Схоруклова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):230–237. doi: 10.36488/cmasc.2019.3.230–237.
 11. Зайцева О.В. Вопросы диагностики и лечения респираторных инфекций, вызванных «атипичными» возбудителями. *Трудный пациент*. 2010;8(9):4–8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-respiratornyh-infektsiy-vyzvannyh-atipichnymi-vozбудителями/viewer>.
 12. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (eds.) *New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice*. New York; 1995. 533 p.
 13. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. *Руководство для врачей*. М.: Боргес; 2002. 436 с. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/mach/>
 14. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *РМЖ*. 2011;(18):1118. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/Lekarstvennye_poragheniya_pecheni_associruemye_s_makrolidami_Ochevidna_li_svyazy.
 15. Таточенко В.К., Баградзе М.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2014;(1):62–67. doi: 10.21518/2079-701X-2014-1-62-67.
 16. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. *Макролиды в современной клинической практике*. Смоленск: Русич; 1998. 304 с. Режим доступа: <http://www.iacmac.ru/books/macrolid/intro.shtml>.
 17. Сорокина Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о механизмах действия макролидов. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006;3(5):9–12.
 18. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(1):10–21. doi: 10.1093/jac/dkh519.
 19. Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. Эффективность рациональной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей. *Педиатрия*. 2011;90(6):82–89. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/318/2011_6_3238.pdf.
 20. Майданник В.Г. Применение джозамицина в педиатрической практике. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2012;2(1):112–123. Режим доступа: <http://ijpog.org/downloads/1/2.pdf>.
 21. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. *Педиатрия*. 2011;90(5):125–128. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/317/2011_5_3204.pdf.
 22. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний. *Фарматека*. 2010;(5):103–105. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7778.pdf>.
 23. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Семко Я.В., Чуприна Е.Н., Карнаушкина М.А., Бердзенадзе И.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы. *Пulьмонология*. 2014;(5):57–61. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-57-61.
 24. Мухина М.А., Белоусов Ю.Б. Вильпрафен Солютаб®: современный подход к лечению внебольничной пневмонии. *Трудный пациент*. 2009;7(10):31–34. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vilprafen-solyutab-sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-vnebolnichnoy-pnevmonii>.
 25. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2005;14(4):66–71.
 26. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., Georgopoulos A. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(1):247–250. doi: 10.1093/jac/dkh250.
 27. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism. *Curr Opin Inf Dis*. 1999;12(6):529–536. doi: 10.1097/00001432-199912000-00001.
 28. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P., Depardieu F., Courvalin P., Petitpas J. et al. Two new mechanism of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(12):3395–3401. doi: 10.1128/aac.44.12.3395-3401.2000.
 29. Пикуза О.И., Закирова А.М., Ибрагимова Ж.Р., Пикуза А.В., Рашитов Л.Ф. Эффективность и безопасность применения макролидов в терапии внебольничных пневмоний у детей. *Лечащий врач*. 2015;(9). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/09/15436295>.
 30. Каганов С.Ю. (ред.) *Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии*. В: Царегородцев А.Д., Таболин В.А. (ред.) *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии*. Т. 1. М.: Медпрактика-М; 2002. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Farmatsvetika/Klinicheskaya_farmakologiya/book_3574/Rukovodstvo_po_farmakoterapii_v_pediatrii_i_detskoy_hirurgii_Tom_1_Farmakoterapiya_v_pediatricheskoy_pulmonologii-Tsaregorodtsev_AD_Tabolin_VA_Kaganov_SYu-2002-pdf.

References

1. Oksenoit G.K., Nikitina S.Yu. (eds.) *Healthcare in Russia*. 2017. Moscow; 2017. 170 p. (In Russ.) Available at: https://rosstat.gov.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf.
2. Chuchalin A.G., Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Kozlova L.V., Malakhov A.B. et al. *Community-acquired pneumonia in children: clinical guidelines*. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/028.pdf>.
3. Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitsky J.L. Working classification of the main clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2010;(6):93–97. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rabochaya-klassifikatsiya-osnovnyh-klinicheskikh-form-bronholegichnyh-zabolevaniy-u-detey/viewer>.
4. Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V., Ermakova I.N., Neretina A.F., Kozhevnikova T.N., Korsunskiy A.A. et al. Organization of medical care for children with pneumonia in the Russian Federation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2005;50(3):4–8. (In Russ.)
5. Baranov A.A. (ed.) *Acute respiratory diseases in children: treatment and prevention*. Moscow: International Fund for Maternal and Child Health; 2002. 69 p. (In Russ.) Available at: <http://bono-esse.ru/blizzard/Deti1/0RV1/vv.html>.
6. Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia. In: Tatochenko V.K. *Antibiotic and chemotherapy of infections in children*. Moscow: IPK Kontinet-Press; 2008. (In Russ.) Available at: <http://diagnoster.ru/bolezni/p-bolezni/plevrit/vnebolnichnyie-pnevmonii>.
7. Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V. Acute respiratory diseases. In: Tsaregorodtsev A.D. (ed.) *Pharmacotherapy for childhood diseases. Guide for physicians*. Moscow: Medical Information Agency; 2010. 880 p. (In Russ.)
8. Zaplatnikov A.L., Koroid N.V., Girina A.A., Neyman I.V. Principles of antibiotic treatment of out-of-hospital upper respiratory tract infections in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(2):22–29. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/114/40>.
9. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I., Ivanchik N.V. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;12(4):329–341. (In Russ.) Available at: <http://www.antibiotic-save.ru/files/pdf/antibiotic-resistance-streptococcus-pneumoniae.pdf>.
10. Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Kretchikova O.I. et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study "PEHASus 2014–2017". *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):230–237. (In Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2019.3.230–237.
11. Zaytseva O.V. Issues related to diagnosis and treatment of respiratory infections caused by «atypical» pathogens. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2010;8(9):4–8. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-respiratornyh-infektsiy-vyzvannyh-atipichnymi-vozбудителями/viewer>.
12. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (eds.) *New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice*. New York; 1995. 533 p.
13. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. *Modern antimicrobial chemotherapy. Manual for doctors*. Moscow: Borge; 2002. 436 p. (In Russ.) Available at: <http://www.antibiotic.ru/books/mach/>.
14. Belousov Yu.B. Drug-induced liver diseases associated with macrolides. Is the association obvious? *RMZh = RMJ*. 2011;(18):1118. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/Lekarstvennye_poragheniya_pecheni_associruemye_s_makrolidami_Ochevidna_li_svyazy.
15. Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Khokhlova T.A., Rogova O.A. Rational antibiotic therapy of respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(1):62–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2014-1-62-67.
16. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. *Macrolides in modern clinical practice*. Smolensk: Rusich; 1998. 304 p. (In Russ.) Available at: <http://www.iacmac.ru/books/macrolid/intro.shtml>.
17. Sorokina E.V., Mizernitskiy Yu.L. Modern views on the mechanisms of macrolides' action. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii = Herald of Pediatric Pharmacology and Nutrition*. 2006;3(5):9–12. (In Russ.)
18. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract

- infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(1):10–21. doi: 10.1093/jac/dkh519.
19. Spichak T.V., Kim S.S., Katosova L.K. Efficiency of rational antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children. *Pediatrriya = Pediatria.* 2011;90(6):82–89. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/318/2011_6_3238.pdf.
 20. Maidannyk V.G. The use of josamycin in pediatrics. *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii = International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2012;2(1):112–123. (In Russ.) Available at: <http://ijpog.org/downloads/1/2.pdf>.
 21. Tatochenko V.K. Josamycin in pediatric practice. *Pediatrriya = Pediatria.* 2011;90(5):125–128. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/317/2011_5_3204.pdf.
 22. Nonikov V.E. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia. *Farmateka = Pharmateca.* 2010;(5):103–105. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7778.pdf>.
 23. Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Semko Y.V., Chuprina E.N., Karnaushkina M.A., Berdenadze I.V. et al. Efficacy and safety of josamycin in patients with non-severe community-acquired pneumonia in routine clinical practice: results of a prospective multicenter observational program. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2014;(5):57–61. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-57-61.
 24. Mukhina M.A., Belousov Yu.B. Wilprafen Solutab®: a modern approach to the treatment of community-acquired pneumonia. *Trudnyy patsient = Difficult Patient.* 2009;7(10):31–34. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/wilprafen-solyutab-sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-vnebolnichnoy-pnevmonii>.
 25. Moiseev S.V. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2005;14(4):66–71. (In Russ.)
 26. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., Georgopoulos A. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(1):247–250. doi: 10.1093/jac/dkh250.
 27. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism. *Curr Opin Inf Dis.* 1999;12(6):529–536. doi: 10.1097/00001432-199912000-00001.
 28. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P., Depardieu F., Courvalin P., Petitpas J. et al. Two new mechanism of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(12):3395–3401. doi: 10.1128/aac.44.12.3395-3401.2000.
 29. Pikuza O.I., Zakirova A.M., Ibragimova Zh.R., Pikuza A.V., Rashitov L.F. Efficiency and safety of macrolids in therapy of community-acquired pneumonia in children. *Lechashchiy vrach.* 2015;(9). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/09/15436295>.
 30. Kaganov S.Yu. (ed.) Pharmacotherapy in pediatric pulmonology. In: Tsaregorodtsev A.D., Tabolin V.A. (eds.) *Guidelines for Pharmacotherapy in Pediatrics and Pediatric Surgery.* Vol. 1. Moscow: Medpraktika-M; 2002. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Farmatsevtika/Klinicheskaya_farmakologiya/book_3574/Rukovodstvo_po_farmakoterapii_v_pediatrii_i_det-skoy_hirurgii_Tom_1_Farmakoterapiya_v_pediatricheskoy_pulmonologii-Tsaregorodtsev_AD_Tabolin_VA_Kaganov_SYu-2002-pdf.

Информация об авторе:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: yulmiz@mail.ru

Information about the author:

Yury L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic, Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Separate Business Unit "Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev" of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: yulmiz@mail.ru

Энтеральное питание у детей с хроническими заболеваниями: оптимальный способ доставки

О.Н. Комарова, ORCID: 0000-0002-3741-8545, e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

У детей с хроническими заболеваниями, такими как неврологические, нервно-мышечные, респираторные, в частности муковисцидоз, наследственные, метаболические, онкологические, врожденные пороки сердца, часто отмечается недостаточность питания, нередко сопровождаемая задержкой роста. Основной причиной, приводящей к изменению нутритивного статуса, является недостаточное поступление питательных веществ и энергии при повышенных потребностях в питательных веществах или различных проблемах, связанных с приемом пищи. Отсутствие коррекции нутритивного статуса и продолжающееся недоедание способствуют серьезным изменениям в организме, которые ухудшают течение заболевания, повышают риск смертности и снижают качество жизни пациентов. Для удовлетворения потребностей организма в нутриентах в полном объеме приоритетным является применение специализированного энтерального питания. Накоплен достаточный клинический опыт, подтверждающий высокую эффективность применения смесей для энтерального питания у детей с недостаточностью питания через гастростому. Доказано, что такой способ доставки питания является безопасным для пациентов, улучшает нутритивный статус, упрощает уход, а также уменьшает продолжительность госпитализаций, частоту респираторных и инфекционных осложнений и, соответственно, расходы на лечение и реабилитацию. В статье представлен ассортимент смесей компании «Нутриция» для энтерального питания, позволяющий осуществлять дифференцированный подход к питанию больных в зависимости от клинической ситуации. Подробно описаны проблемы питания у пациентов с неврологическими нарушениями и способы их коррекции, преимущество применения домашнего энтерального питания через гастростому с целью коррекции нутритивной недостаточности. Своевременно назначенная нутриционная поддержка является высокоэффективным методом коррекции недостаточности питания или предупреждения ее развития у детей с хроническими заболеваниями.

Ключевые слова: энтеральное питание, смесь, гастростома, нутриционная поддержка, нутритивный статус, индекс массы тела, рост

Для цитирования: Комарова О.Н. Энтеральное питание у детей с хроническими заболеваниями: оптимальный способ доставки. *Медицинский совет*. 2020;(18):87–93. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-87-93.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Enteral nutrition in children with chronic diseases: optimal delivery method

Oxana N. Komarova, ORCID: 0000-0002-3741-8545, e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Children with chronic diseases, such as neurological, neuromuscular, respiratory, in particular cystic fibrosis, hereditary, metabolic, oncological, and congenital heart defects often suffer from malnutrition, often accompanied by stunted growth. The main reason leading to a change in nutritional status is inadequate intake of nutrients and energy with increased nutrient requirements or various eating problems. Lack of nutrient status correction and continued malnutrition contribute to major body changes that worsen disease progression, increase the risk of death and reduce patients' quality of life. To fully cover the body's nutrient needs, the use of specialized enteral nutrition is a priority. Sufficient clinical experience has been accumulated, confirming the high effectiveness of the use of enteral nutrition formulas in children with malnutrition through gastrointestinal feeding. It has been proved that this method of delivery of food is safe for patients, improves nutritional status, simplifies care, as well as reduces the duration of hospitalization, the frequency of respiratory and infectious complications and, consequently, the cost of treatment and rehabilitation. The article presents the assortment of "Nutricia" formulas for enteral nutrition, which allows a differentiated approach to nutrition of patients depending on the clinical situation. Nutritional problems in patients with neurological disorders and ways of their correction are described in detail. The advantage of using domestic enteral nutrition through feeding tube for the correction of nutritional deficiencies. Timely assigned nutritional support is a highly effective method of correction of nutritional deficiencies or preventing their development in children with chronic diseases.

Keywords: enteral nutrition, formula, feeding tube, nutritional support, nutritional status, body mass index, height

For citation: Komarova O.N. Enteral nutrition in children with chronic diseases: optimal delivery method. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):87–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-87-93.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

У детей с хроническими заболеваниями часто отмечается недостаточность питания, нередко сопровождаемая задержкой роста. Причинами, приводящими к изменению нутритивного статуса, являются, с одной стороны, недостаточное поступление питательных веществ и энергии при повышенных потребностях в питательных веществах или различных проблемах, связанных с приемом пищи, с другой стороны, нарушение усвоения питания вследствие мальабсорбции, а также измененного метаболизма питательных веществ на клеточном и геномном уровне [1].

Отсутствие коррекции нутритивного статуса у детей с хроническими заболеваниями и продолжающееся недоедание способствуют серьезным изменениям в организме, усугубляющим течение заболевания. Недостаточность питания формирует дефицит как основных нутриентов, так и многих эссенциальных веществ – витаминов, макро- и микронутриентов. Приспосабливаясь к недостатку нутриентов, организм переходит на режим максимальной экономии энергии путем замедления распада белка и жира. Нарушается метаболизм белка, синтез иммуноглобулинов, а также антиоксидантная активность, приводящая к повреждению клеточных мембран. Нарушению строения и функционирования клеточных мембран также способствует возникающее ухудшение ассимиляции тканями триглицеридов и, соответственно, незэтерифицированных жирных кислот, снижение концентрации фосфолипидов и эссенциальных жирных кислот, а также холестерина в крови [2]. Изменения происходят во всех органах и системах организма, в т. ч. и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Так, возникает дистрофия и атрофия слизистой оболочки кишечника, что сопровождается нарушением внутриполостного и мембранного пищеварения. Нарушается моторика ЖКТ, страдает местный иммунитет, возможна контаминация условно-патогенной кишечной микрофлоры из дистальных в проксимальные отделы кишечника. Все эти изменения ухудшают всасывание и усвоение пищи. Дальнейшие нарушения связаны со снижением уровня короткоживущих белков крови (транспиретина, трансферрина, церулоплазмينا и др.), затем уменьшается концентрация альбумина и общего белка в крови [2]. Результатом данных изменений является ослабление противоинфекционной защиты, развитие дефицитных состояний, в т. ч. остеопении, анемии и других, что, в свою очередь, усугубляет расстройство питания. Помимо снижения массы тела и скорости роста ребенка, отмечается отставание в психомоторном развитии, задержка речевых и когнитивных навыков и функций. Таким образом, недоедание является одним из основных факторов, ухудшающих течение хронических заболеваний и повышающих риск смертности, а также способствующих снижению качества жизни пациентов, увеличению продолжительности пребывания в стационаре и, соответственно, расходов на здравоохранение. Поэтому детям с хроническими заболеваниями необходимо проведение анализа фактического рациона питания и назначение адекватной диетотерапии.

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ И СПОСОБЫ ЕГО ДОСТАВКИ

Для полного обеспечения потребностей детей с хроническими заболеваниями в энергии, макро- и микронутриентах рекомендуется нутриционная поддержка (НП). Решить эту задачу с применением только продуктов питания, например при возможности употребления пациентом лишь малых объемов пищи или при повышенных потребностях, представляется невозможным. С учетом тяжести и характера основного заболевания, степени развившихся нарушений, состояния ЖКТ, а также возраста подбирается способ НП и состав специализированного питания [3–5].

При выборе способа НП необходимо ориентироваться на ряд составляющих. Так, для питания методом сипинга (пероральный прием смеси через трубочку маленькими глотками) важными условиями является сохранение глотательной функции и желание больного принимать смесь. Как правило, питание таким методом применяется как дополнение к обычной пище. При невозможности восполнения питания через рот, при пероральной алиментации менее 50% от потребности, например при дисфагии, выраженной слабости, анорексии рассматривается питание через зонд. Применяются назогастральные, назодуоденальные, назоеюнальные зонды. При необходимости проведения ЭП более 3–4 нед. показано наложение стомы – гастро-, дуодено-, еюно-, илиостомы в зависимости от ситуации. Полное парентеральное питание (ПП) назначается, когда невозможно питание через рот или зонд, например при неработающем ЖКТ [6]. При этом важно помнить, что ЭП предпочтительнее ПП, т. к. оно более физиологично, имеет меньше осложнений, способствует предотвращению атрофии слизистой оболочки и поддержанию барьерной функции кишечника, что уменьшает кишечную бактериальную транслокацию. Таким образом, ЭП считается наиболее эффективным способом НП.

На сегодняшний день накоплен достаточный клинический опыт применения смесей для ЭП в качестве дополнения к рациону у детей с недостаточностью питания. Для повышения энергетической ценности основного рациона питания, дополнительной дотации белка, витаминов и микронутриентов рекомендуется ЭП норма- или гиперкалорийными смесями. При плохой переносимости назначаются смеси на основе гидролизированных белков молока.

Расчет количества смеси в сутки необходимо проводить индивидуально, исходя из потребностей в энергии и основных пищевых веществах, обязательно учитывая данные фактического питания пациента. В зависимости от степени недостаточности питания и заболевания калорийность рациона может быть повышена на 20–50% от рекомендуемой энергетической потребности. При частичном отказе от приема пищи рекомендуется дополнительная дотация смеси для ЭП, при полном отказе или невозможности употребления пищи рассматривается необходимость назначения ЭП в полном объеме.

Компания «Нутриция» является лидером в производстве продуктов специализированного питания. Предлагаемый ассортимент смесей для ЭП позволяет осуществлять дифференцированный подход к питанию больных в зави-

симости от клинической ситуации. Смеси для ЭП содержат полный перечень незаменимых нутриентов, оптимально сбалансированы по макро- и микроэлементному составу, обладают легкой усвояемостью, удобны для дозирования и применения. Представлено ЭП для детей разного возраста: с рождения, с 1 года жизни, с 3 лет и старше. Также ЭП разработано с учетом разных способов доставки. С рождения разрешена к применению смесь Инфатрини (1 ккал/мл), употреблять смесь рекомендуется из бутылочки или через зонд. Для применения методом сипинга – Нутринидринк с пищевыми волокнами (нейтральный вкус, с 1 года жизни, 3,3 г белка/100 мл), а также Нутридринк (ванильный вкус, с 3-летнего возраста, 5,9 г белка/100 мл). Указанные смеси являются гиперкалорийными (1,5 ккал/1 мл).

Для сипингового питания, а также питания через зонд или гастростому – Нутрини, Нутридринк Нутризон Эдванст. Нутрини – жидкие смеси с разной калорической плотностью (Нутрини, Нутрини с пищевыми волокнами – 1 ккал/1 мл; Нутрини энергия – 1,5 ккал/1 мл), смеси готовы к употреблению, представлены в бутылочках или самоспадающихся пакетах. Нутридринк Нутризон Эдванст – сухая смесь, при приготовлении которой возможно разное разведение – гипо-, изо- или гиперкалорическое. Также в составе линейки – смесь Нутризон Эдванст Пептисорб на основе высокогидролиза сывороточного белка со среднецепочечными триглицеридами (СЦТ) (1 ккал/1 мл) для питания через зонд, гастро- и еюностому с возможностью применения от 1 года жизни. Эффективность питания доказана клинически в результате многолетнего опыта применения в разных странах мира, в т. ч. и в России.

ВАЖНОСТЬ СОЗДАНИЯ РЕЕСТРА. ОПЫТ ИСПАНИИ

В некоторых странах создаются реестры пациентов с хроническими заболеваниями, получающих домашнее ЭП. Создание реестра является важным мероприятием. В реестре указывается заболевание пациента, способ доставки ЭП, осложнения, методы введения и выбор питания, его переносимость, продолжительность применения, что может быть важным с экономической точки зрения.

Так, исходя из данных реестра NEPAD в Испании [7], наиболее частым показанием для домашнего ЭП было снижение объема перорального приема пищи (64% пациентов), неспособность компенсировать повышенные метаболические потребности, связанные с основным заболеванием (в 24% случаев), и изменения в пищеварении и/или метаболизме (12%). ЭП вводилось в основном через назогастральный зонд (НГЗ, 54,7% пациентов). Чаще НГЗ использовался временно до проведения гастростомии. Целью кормления через НГЗ являлось улучшение нутритивного статуса пациента для уменьшения послеоперационных осложнений при проведении гастростомии. Меньшее количество пациентов использовали гастростому (35,8%) и еюностому (2,2%), пероральное кормление применяли 7,3% пациентов. Значительные различия в способе введения питания наблюдались в зависимости от патологии ребенка. Наиболее распространенными заболеваниями были неврологические.

Описаны категории пациентов, получающих домашнее ЭП:

- Неврологические заболевания: ДЦП, нервно-мышечные заболевания, последствия инфекционных заболеваний, умственная отсталость, пороки развития нервной системы.
- Болезни ЖКТ: врожденные или приобретенные поражения пищевода, воспалительные заболевания кишечника, синдром короткой кишки.
- Онкологические заболевания (в т. ч. опухоли головного мозга; не связанные с головным мозгом, солидные опухоли, пересадка костного мозга, болезни крови).
- Кардиореспираторные заболевания, в т. ч. ВПС, муковисцидоз.
- Метаболические болезни: гликогенозы, аминокислотопатии и органические ацидурии.
- Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области.
- Гемангиомы лица или гортани.
- Крикофарингеальная дисфагия.
- Нарушение пищевого поведения: расстройства приема пищи, нервная анорексия.
- Белково-калорийная недостаточность.
- Болезни почек: острая или хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, трансплантация почек.
- Недоношенность.
- Болезни печени, в частности билиарная атрезия [7].

В России в настоящее время не создано единого реестра пациентов, получающих домашнее ЭП. Поэтому опыт других стран может быть полезен. Например, перечень перечисленных выше хронических заболеваний позволяет обратить внимание на наблюдающихся у нас пациентов с такими диагнозами с целью оценки их нутритивного статуса. Кроме того, для лечащих врачей эта информация может служить ориентиром своевременного рассмотрения вопроса о необходимости назначения ЭП.

ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Наиболее распространенными заболеваниями, при которых необходима НП, являются неврологические, поскольку именно эта категория пациентов часто страдает от трудностей и вынужденного ограничения в питании. Тяжесть проблем с питанием обычно коррелирует со степенью неврологических нарушений. Дисфагия и частые регургитации, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение моторики ЖКТ, медленное опорожнение желудка сопутствуют пациентам с тяжелыми нарушениями [8, 9]. Следовательно, недоедание является общей проблемой в этой группе пациентов. Согласно опубликованным исследованиям, от 40 до 90% детей с тяжелыми неврологическими нарушениями страдают от недоедания. Поэтому в этой группе пациентов важна оценка фактического рациона питания и нутритивного статуса, чтобы предотвратить риск нежелательных исходов [10].

При выявлении легких проблем с кормлением рекомендуется реабилитационная терапия и обучение правильным методам кормления. Пациентам с проблемами

глотания подбирается консистенция пищи, предупреждающая дисфагию, чаще пюреобразная. При нарушении глотания жидкостей рекомендуется применение загустителей. Когда соответствующее потребление питательных веществ не достигается натуральными продуктами питания, для увеличения энергетической плотности пищи могут быть добавлены СЦТ, полимеры глюкозы или гиперкалорийные смеси [11].

У пациентов, которые не могут употребить необходимое количество пищи через рот, рассматривается питание через гастростому. Дополнительными показаниями к гастростомии являются частые срыгивания и рвоты во время приема пищи и кормления, продолжительные во времени.

Рекомендации по питанию детей были четко изложены в консенсусном документе ESPGHAN-2017 [6], включающем оценку нутритивного статуса, диагностику и лечение основных желудочно-кишечных симптомов, и прежде всего сроки и способы нутритивного вмешательства и реабилитации. Было разработано много стратегий кормления, и ряд подходов может быть использован у детей с неврологической патологией и недостаточностью питания. Эксперты ESPGHAN рекомендуют использовать гастростому в качестве предпочтительного способа обеспечения внутрижелудочного доступа для длительного кормления. Многочисленные исследования продемонстрировали значительное улучшение нутритивного статуса пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями после установки гастростомы [12–14].

ОЦЕНКА ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И РОСТА ПРИ ПИТАНИИ ЧЕРЕЗ ГАСТРОСТОМУ

Накопленный мировой опыт показывает преимущество применения домашнего ЭП через гастростому с целью коррекции нутритивной недостаточности. Доказано, что такой способ дотации питания является безопасным для пациентов, улучшает нутритивный статус, упрощает уход, а также уменьшает продолжительность госпитализаций и частоту респираторных и инфекционных осложнений, например аспирационных пневмоний из-за дисфагии [12]. Помимо неврологических, нервно-мышечных расстройств, необходимо говорить о врожденных пороках сердца, респираторных заболеваниях, таких как муковисцидоз, наследственных метаболических и онкологических заболеваниях – все это хронические состояния, которые часто требуют НП [6, 7, 15]. У этих пациентов кормление через гастростому способствует лучшему исходу основного заболевания и выживаемости [6, 16].

Более того, ЭП через гастростому способствует не только улучшению общего состояния пациентов, но и повышению качества их собственной жизни, а также жизни родителей/опекунов [17].

В проведенных исследованиях показано улучшение темпов роста и развития детей с хроническими заболеваниями [17, 18]. Так, по данным V. DiPasquale et al., большинство детей, получающих питание через гастростому, достигало догоняющего роста за относительно короткий промежуток времени. Исследователи повествуют о том, что лучшие результаты отмечались у детей с церебраль-

ным параличом (ЦП) в сравнении с детьми с метаболическими и генетическими заболеваниями [19].

В другом проспективном контролируемом исследовании G.M. Craig et al. оценивались результаты кормления через гастростому у детей с разными заболеваниями – существенных различий в нутритивном статусе между разными категориями пациентов получено не было [18].

По оценкам недавно опубликованного исследования C. Martínez-Costa et al., у всех пациентов с хроническими заболеваниями после установки гастростомы отмечалось постепенное увеличение ИМТ (оценка проводилась по Z-score) в течение 12 мес. лечения с лучшими результатами в течение первых 6 мес. ЭП. Эти данные согласуются с полученными другими исследователями [20]. Так, G.M. Bradley et al. были проанализированы показатели ИМТ и функции легких у пациентов с муковисцидозом, получающих дополнительное к основному рациону ЭП через гастростому в течение года [15]. Показатели сравнивались с пациентами группы контроля без гастростомы, которым назначалось питание методом сипинга и стимуляторы аппетита. Пациенты с гастростомой получали в основном полимерное ЭП в непрерывном режиме в течение ночи. В начале и конце кормления через гастростому вводили панкреатические ферменты. Энергетическая ценность рациона составляла 110–200% эталонного потребления, примерно 50% дотировалось с ЭП через гастростому.

В исходном состоянии средние Z-баллы ИМТ $\pm$ SD были аналогичными в обеих группах. Через 6 мес. у пациентов с гастростомой отмечалось значительное увеличение среднего Z-балла ИМТ до $-0,29 \pm 0,84$ по сравнению с $-1,02 \pm 0,67$ в группе контроля, далее к 1 году диетотерапии изменения среднего Z-балла ИМТ были менее различными. Для пациентов с муковисцидозом важно поддержание ИМТ $\geq$ 50-го перцентиля [21]. Рекомендация основана на данных, демонстрирующих прямую связь между нормативными значениями роста, легочной функцией и выживаемостью пациентов с муковисцидозом [22, 23]. Также было показано, что более быстрый темп увеличения массы тела в течение 2-летнего периода приводит к улучшению функции легких [24]. Таким образом, ЭП через гастростому помогает достичь поставленных целей.

Отмечены лучшие показатели ИМТ у детей с истощением и острой недостаточностью питания по сравнению с хронической. Объясняется этот факт низкой скоростью метаболизма у более истощенных пациентов вследствие относительно меньшего у них количества обезжиренной массы тела, которая, как известно, является предиктором расхода энергии в состоянии покоя и адаптации к хронически низкому потреблению энергии [25]. Поэтому при одинаковых энергозатратах меньше энергии расходуется на поддержание основного обмена и больше может быть использовано для роста тканей организма.

Полученные исследователями данные показывают, что улучшение показателей ИМТ не зависит от возраста начала питания через гастростому, в отличие от роста, большие значения которого наблюдались у детей с гастростомией, проведенной до 18 мес. жизни. Возможно, в раннем возрасте скорость роста наиболее высока и риск недоедания

и задержки роста выражен в большей степени. Поэтому лучшие результаты могут быть достигнуты у пациентов с ранним началом ЭП (до 18 мес.). По данным С. Pedrón-Giner et al., средний возраст начала применения ЭП пациентами с неврологическими расстройствами составил 2,8 года (0,8–8,9 года) [7]. Проведение гастростомии пациентам с исходно худшим нутритивным статусом не всегда позволяет решить все поставленные задачи. Как, например, у пациентов с ЦП с тяжелыми двигательными нарушениями, выраженным недоеданием и остановкой роста, на фоне поздно начатого ЭП не наблюдалось положительной динамики в отношении роста, эти изменения были необратимыми [3, 4].

Другие исследователи также пришли к выводу о том, что показатели роста, соответствующие должствующим значениям, достигаются у детей с хроническими заболеваниями при начале кормления через гастростому до того, как установлено тяжелое недоедание [12]. Однако важно учесть, что задержка роста не всегда обусловлена только последствиями недоедания, как у пациентов с неврологическими заболеваниями, у которых нужно учитывать значение нейроэндокринных факторов и поражение мышц. Так, хорошо известно, что у пациентов с гемиплегией на стороне поражения мышцы меньшего объема. Чем старше ребенок, тем выраженнее становятся различия. Задержка роста также может быть симптомом генетического заболевания и определяться иными факторами, отличными от питания [19].

Совершенно очевидно, чем хуже показатели нутритивного статуса, тем тяжелее его восстановление. Все эти результаты свидетельствуют о том, что НП должна быть реализована как можно скорее, особенно у пациентов, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, которые будут нуждаться в ней в течение многих лет или даже всей жизни.

У пациентов с хроническими заболеваниями в любые возрастные периоды необходимо выявлять недостаточность питания и задержку роста, поскольку своевременность коррекции уже развившихся изменений или их профилактики определяет исходы и является жизненно необходимой.

ПЮРЕОБРАЗНАЯ ПИЩА ИЛИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ?

Для продолжительного кормления через гастростому разработаны специальные смеси, составы которых полностью удовлетворяют потребности пациентов, в т. ч. когда ЭП является единственным источником питания. Но пюреобразные диеты все еще очень популярны и широко используются родителями из-за убеждений, что такая пища является более естественной и здоровой [26].

Несколько исследований, изучающих состав пюреобразных диет для пациентов с гастростомой, приготовленных в домашних условиях или в больнице, показали, что они неспособны полностью обеспечить энергией и питательными веществами, а также могут быть загрязнены патогенными микроорганизмами [27]. Так, недавнее исследование с участием взрослых пациентов, получающих домашнее ЭП, показало, что более 50% пациентов потребляли домашнюю

пюреобразную пищу либо время от времени, либо регулярно, несмотря на то, что им было назначено ЭП. Более того, 46% пациентов сообщили, что пюреобразная пища составляет более 50% их ежедневного питания, причем большинство из них используют свои собственные рецепты для приготовления или рецепты, полученные из Интернета. В вышеупомянутом исследовании пациенты сообщали о меньшем количестве общих симптомов при использовании пюреобразной пищи по сравнению с ЭП [28].

Вместе с тем недавно опубликованный обзор, посвященный проблемам у детей, вскармливаемых через гастростому, не предоставил доказательств целесообразности применения пюреобразной пищи. Было подчеркнуто, что пациенты, получающие пюреобразную пищу, должны находиться под наблюдением медицинских работников, которые могли бы гарантировать, что диета обеспечивает их энергетические и пищевые потребности [28].

A. Orel et al. в течение 6 мес. наблюдали пациентов (2–26 лет) с тяжелыми неврологическими нарушениями (Gross Motor Function Classification system [GMFCS] grade V), которые получали через гастростому ЭП или пюреобразную пищу [29]. Группа ЭП вскармливалась гиперкалорийной смесью (1,5 ккал/мл) с пищевыми волокнами, т. к. большинство пациентов имели плохую переносимость объемов питания. Дети в возрасте до 12 лет получали Нутринидринк с пищевыми волокнами, а пациенты старше 12 лет – Нутридринк с пищевыми волокнами (производитель «Нутриция», Нидерланды). Суточное потребление смесей определялось, исходя из ранее рассчитанных энергетических потребностей. Родители/воспитатели обеих групп получали индивидуальные консультации по питанию и инструкции от клинического диетолога. Оценка состояния питания проводилась в начале и в конце вмешательства. Z-score для массы тела по возрасту и ИМТ увеличились больше в группе ЭП, чем в группе, получающей пюреобразное питание. Хотя две диеты были сопоставимыми по потреблению энергии и питательных веществ, в группе ЭП наблюдались значительно лучшие показатели не только массы тела, но и состава тела. В группе ЭП увеличился индекс жировой массы тела и тощая масса, в то время как у пациентов группы, получающей пюреобразную пищу, этого не произошло [29]. Полученных изменений крайне сложно достичь у пациентов с серьезными ограничениями в движении. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что даже профессионально разработанная пюреобразная диета менее эффективна, чем ЭП для нутритивной реабилитации тяжелых неврологических пациентов с недостаточностью питания.

Высокую эффективность ЭП можно объяснить следующим образом. Приготовление свежих блюд в количестве и составе, соответствующем точным инструкциям клинического диетолога, является сложной задачей для родителей/опекунов по сравнению с обеспечением рекомендуемого суточного объема ЭП. Даже при одинаковом объеме кормления суточное потребление может существенно меняться из-за выбора разных продуктов питания и/или их количества, особенно количества масел. Таким образом, скорее всего, фактическое потребление основных пищевых веществ

и энергии в группе пациентов, получающих пюреобразное питание, было меньше рекомендуемого. Кроме того, чаще всего, чтобы достичь должествующих расчетных значений потребностей пациента, необходимо увеличить объем питания. Как известно, у пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями отмечается медленное опорожнение желудка, гастроэзофагеальный рефлюкс и, как следствие, плохая переносимость больших объемов пищи. Так как энергетическая плотность ЭП (1 ккал/мл, а тем более 1,5 ккал/мл) выше средней плотности энергии пюреобразной пищи, необходимы меньшие объемы ЭП для удовлетворения потребностей в энергии и питательных веществах в сравнении с пюреобразной пищей. Кроме того, существует вероятность, что биологическая доступность питательных веществ из ЭП значительно лучше, чем из пюреобразной пищи [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременно назначенная НП является высокоэффективным методом коррекции недостаточности питания или предупреждения ее развития у детей с хроническими заболеваниями. От правильного энергетического, белкового, водно-электролитного, витаминного обеспечения организма зависит эффективность лечения и прогноз заболевания. В этой связи для удовлетворения потребностей организма в нутриентах в полном объеме приоритетным является применение специализированного ЭП. Накоплен достаточный клинический опыт, подтверждающий высокую эффективность применения смесей для ЭП у детей с недостаточностью питания через гастростому.

Часто семьям трудно принять решение о гастростомии. Инвазивный характер процедуры и связанные с ней возможные осложнения могут удерживать пациентов от согласия на гастростомию. В связи с этим сроки до проведения вмешательства затягиваются.

Гастростома может быть установлена разными способами. Наиболее предпочтительным в настоящее время

является эндоскопический вариант установки гастростомы (в частности, чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ)). Данный метод наименее травматичен, позволяет установить пластиковую трубку через небольшой надрез на коже передней брюшной стенки. ЧЭГ сопряжена с редкими осложнениями, не требует много времени на установку, создает минимум дискомфорта и удобна в использовании [31]. При благоприятном исходе заболевания, когда требуется удалить гастростому, данный способ установки позволяет уменьшить травматизацию тканей желудка и минимизировать появление рубцов на передней брюшной стенке. Таким образом, ЧЭГ является эффективным, долгосрочным вмешательством у детей с недостаточностью питания, с хорошим профилем безопасности.

По данным исследований, лица, осуществляющие уход за пациентами, сообщают о высокой удовлетворенности при кормлении через гастростому в сравнении с длительно функционирующим НГЗ, который доставляет физический и психологический дискомфорт пациентам. Более того, многие родители/опекуны указывают на то, что если бы они могли предвидеть преимущества гастростомии, то рассмотрели бы более раннее применение этого метода кормления [20, 32]. Как показано выше, ЭП через гастростому улучшает нутритивный статус и, соответственно, течение хронических заболеваний у детей, а также, что немаловажно, качество жизни как пациентов, так и лиц, осуществляющих за ними уход [32]. Поэтому крайне важно медицинским работникам правильно консультировать и оказывать адекватную поддержку семьям в процессе принятия решения о проведении гастростомии, поскольку на сегодняшний день гастростома является оптимальным способом доставки ЭП, имеющим неоспоримые преимущества, доказанные в исследованиях.



Поступила / Received 01.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2020

Принята в печать / Accepted 26.09.2020

Список литературы / References

- Goulet O. Growth faltering: setting the scene. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(51):2–4. doi: 10.1038/ejcn.2010.38.
- Sobotka L., Soeters P.B. Basics in clinical nutrition: Metabolic response to injury and sepsis. *E-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* 2009;4:e1–e3. Available at: [https://clinicalnutritionespen.com/article/S1751-4991\(08\)00062-0/pdf](https://clinicalnutritionespen.com/article/S1751-4991(08)00062-0/pdf).
- Kuperminc M.N., Stevenson R.D. Growth and nutrition disorders in children with cerebral palsy. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(2):137–146. doi: 10.1002/ddrr.14.
- Vickers D.W., Maynard L.C. Balancing biomedical, care, and support needs in the technology dependent child. *Arch Dis Child.* 2006;91(6):458–460. doi: 10.1136/adc.2006.095679.
- Kilpinen-Loisa P., Pihko H., Vesander U., Paganus A., Ritanen U., Mäkitie O. Insufficient energy and nutrient intake in children with motor disability. *Acta Paediatr.* 2009;98(8):1329–1333. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01340.x.
- Romano C., van Wynckel M., Hulst J., Broekaert I., Bronsky J., Dall'Oglio L. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):242–264. doi: 10.1097/MPG.0000000000001646.
- Pedron-Giner C., Navas-López V.M., Martínez-Zazo A.B., Martínez-Costa C., Sánchez-Valverde F., Blasco-Alonso J. et al. Analysis of the Spanish national registry for pediatric home enteral nutrition (NEPAD): Implementation rates and observed trends during the past 8 years. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(4):318–323. doi: 10.1038/ejcn.2013.8.
- Kuperminc M.N., Gottrand F., Samson-Fang J., Arvedson J., Bell K., Craig G.M., Sullivan P.B. Nutritional management of children with cerebral palsy: a practical guide. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(52):21–23. doi: 10.1038/ejcn.2013.227.
- Penagini F., Mameli C., Fabiano V., Brunetti D., Dilillo D., Zuccotti G.V. Dietary intakes and nutritional issues in neurologically impaired children. *Nutrients.* 2015;7(11):9400–9415. doi: 10.3390/nu7115469.
- Fung E.B., Samson-Fang L., Stallings V.A., Conaway M., Liptak G., Henderson R.C. et al. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(3):361–373. doi: 10.1016/S0002-8223(02)90084-2.
- Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L., Ware R.S., Davies P.S.W., Boyd R.N. Clinical signs suggestive of pharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2015;38:192–201. doi: 10.1016/j.ridd.2014.12.021.
- Sullivan P.B., Juszczak E., Bachlet A.M.E., Lambert B., Vernon-Roberts A., Grant H.W. et al. Gastrostomy tube feeding in children with cerebral palsy: a prospective, longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(2):77–85. doi: 10.1017/S0012162205000162.
- Dahlseng M.O., Finbråten A.-K., Jüliússon P.B., Skranes J., Andersen G., Vik T. Feeding problems, growth and nutritional status in children with cerebral palsy. *Acta Paediatr.* 2012;101(1):92–98. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02412.x.
- Braegger C., Decsi T., Dias J.A., Hartman C., Kolacek S., Koletzko B. et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(1):110–122. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d336d2.
- Bradley G.M., Carson K.A., Leonard A.R., Mogayzel P.J., Oliva-Hemker M. Nutritional outcomes following gastrostomy in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(8):743–748. doi: 10.1002/ppul.22507.
- Kapadia M.Z., Joachim K.C., Balasingham C., Cohen E., Mahant S., Nelson K. et al. A Core Outcome Set for Children With Feeding Tubes and Neurologic

- Impairment: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20153967. doi: 10.1542/peds.2015-3967.
17. Balogh B., Kovács T., Saxena A.K. Complications in children with percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) placement. *World J Pediatr*. 2019;15(1):12–16. doi: 10.1007/s12519-018-0206-y.
 18. Craig G.M., Carr L.J., Cass H., Hastings R.P., Lawson M., Reilly S. et al. Medical, surgical, and health outcomes of gastrostomy feeding. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(5):353–360. doi: 10.1017/S0012162206000776.
 19. Dipasquale V., Catena M.A., Cardile S., Romano C. Standard Polymeric Formula Tube Feeding in Neurologically Impaired Children: A Five-Year Retrospective Study. *Nutrients*. 2018;10(6):684. doi: 10.3390/nu10060684.
 20. Martínez-Costa C., Calderón C., Gómez-López L., Borraz S., Crehú-Gaudiza E., Pedrón-Giner C. Nutritional Outcome in Home Gastrostomy-Fed Children with Chronic Diseases. *Nutrients*. 2019;11(5):956. doi: 10.3390/nu11050956.
 21. Stallings V.A., Stark L.J., Robinson K.A., Feranchak A.P., Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832–839. doi: 10.1016/j.jada.2008.02.020.
 22. Matel J.L., Milla C.E. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):579–586. doi: 10.1055/s-0029-1238916.
 23. Lai H.J., Shoff S.M., Farrell P.M. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2009;123(2):714–722. doi: 10.1542/peds.2007-3089.
 24. Peterson M.L., Jacobs D.R.Jr., Milla C.E. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):588–592. doi: 10.1542/peds.112.3.588.
 25. Arrowsmith F.E., Allen J.R., Gaskin K.J., Sommerville H., Birdsall J., Barzi F., O’Laughlin E.V. Nutritional rehabilitation increases the resting energy expenditure of malnourished children with severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(2):170–175. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04166.x.
 26. Escuro A.A. Blenderized tube feeding: suggested guidelines to clinicians. *Pract Gastroenterol*. 2014;136:58–66. Available at: <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2014/06/Parrish-Dec-14.pdf>.
 27. Borghi R., Araujo T.D., Viera R.I.A., de Souza T.T., Waitzberg D.L. ILSI task force on enteral nutrition; estimated composition and costs of blenderized diets. *Nutr Hosp*. 2013;28(6):2033–2038. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506385>.
 28. Hurt R.T., Edakkanambeth Varayil J., Epp L.M., Pattinson A.K., Lammert L.M., Lintz J.E., Mundi M.S. Blenderized tube feeding use in adult home enteral nutrition patients: A cross-sectional study. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(6):824–829. doi: 10.1177/0884533615591602.
 29. Orel A., Homan M., Blagus R., Benedik E., Orel R., Fidler N. et al. Nutrition of Patients with Severe Neurologic Impairment. *Radiol Oncol*. 2017;52(1):83–89. doi: 10.1515/raon-2017-0060.
 30. Sullivan P.B. Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(2):128–136. doi: 10.1002/ddr.18.
 31. Gomes C.A. Jr., Andriolo R.B., Bennett C., Lustosa S.A., Matos D., Waisberg D.R., Waisberg J. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD008096. doi: 10.1002/14651858.CD008096.pub4.
 32. Avitsland T.L., Faguli A., Pripp A.H., Malt U.F., Bjørnland K., Emblem R. Maternal psychological distress and parenting stress after gastrostomy placement in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(5):562–566. doi: 10.1097/MPG.0b013e31826078bd.

Информация об авторе:

Комарова Оксана Николаевна, к.м.н., врач-диетолог, гастроэнтеролог, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Information about the author:

Oxana N. Komarova, Cand. of Sci. (Med.), dietitian, gastroenterologist, Separate Business Unit “Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishev” of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Эффективность патогенетической терапии при инфекционных диареях у детей в условиях эпидемии COVID-19

Д.А. Хавкина^{1✉},
e-mail: havkina@gmail.com

Т.А. Руженцова¹
Р.В. Попова^{1,2}

П.В. Чухляев¹
А.А. Гарбузов¹

Н.А. Мешкова³

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

² Мытищинская городская клиническая больница; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Введение. В статье представлены основные сведения о подходах к патогенетической терапии острых кишечных инфекций. В соответствии с актуальной эпидемической ситуацией приведены данные собственных исследований по диагностике и лечению желудочно-кишечных проявлений COVID-19 у детей в возрасте от 3 мес. до 18 лет.

Цель исследования. Оценить эффективность комплексной регидратационной, цитомукопротективной и пробиотической терапии при инфекционных диареях различной этиологии, в т. ч. развивающихся при новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проанализирована эффективность патогенетической терапии по данным собственных наблюдений за амбулаторными и госпитализированными пациентами в возрасте от 3 мес. до 18 лет с диареей на фоне острых кишечных инфекций различной этиологии (120 детей, получавших лечение в 2017–2019 гг.), а также при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (32 ребенка). Детям была назначена терапия в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями по лечению. Представлены клинические примеры.

Результаты. Диарея при новой коронавирусной инфекции имеет меньше частоту, но больше продолжительность, чем при острых кишечных инфекциях неуточненной этиологии. Клинические примеры подтверждают эффективность регидратационной, цитомукопротективной и пробиотической терапии при инфекционных диареях независимо от этиологии, в т. ч. при COVID-19.

Выводы. Диарея и другие симптомы желудочно-кишечных нарушений при COVID-19 у детей купируются при проведении патогенетической терапии, рекомендуемой для пациентов при острых кишечных инфекциях. В настоящее время доказана эффективность комплексного лечения, состоящего из регидратационных растворов со сниженной осмолярностью, цитомукопротективной и пробиотической терапии.

Ключевые слова: абдоминальная боль, дети, диарея, коронавирус, пневмония, COVID-19, SARS-CoV-2, желатина таннат

Для цитирования: Хавкина Д.А., Руженцова Т.А., Попова Р.В., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Мешкова Н.А. Эффективность патогенетической терапии при инфекционных диареях у детей в условиях эпидемии COVID-19. *Медицинский совет.* 2020;(18):95–100. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-95-100.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of pathogenetic therapy for infectious diarrhea in children with COVID-19

Daria A. Khavkina^{1✉},
e-mail: havkina@gmail.com

Tatiana A. Ruzhentsova¹
Raisa V. Popova^{1,2}

Pavel V. Chukhlyaev¹
Alexander A. Garbuzov¹

Natalia A. Meshkova³

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² Mytishchi city clinical hospital; 24, Comintern St., Mytishchi, Moscow region, 141009, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The article presents basic information on approaches to pathogenetic therapy of acute intestinal infections. Data from our own research on the diagnosis and treatment of gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children aged 3 months to 18 years are presented. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of complex rehydration, cytomucoprotective and probiotic therapy for infectious diarrhea of various etiologies, including those developing with a new coronavirus infection.

Materials and methods. We analyzed data from our own observations of patients aged 3 months to 18 years with diarrhea against the background of acute intestinal infections of various etiologies (120 children), as well as with a new coronavirus

infection caused by the SARS-CoV-2 virus (32 children). The children were treated in accordance with current standards and treatment recommendations. Clinical examples are presented.

Results and discussion. Diarrhea was observed in 64% of patients with a new coronavirus infection. Clinical cases confirm the effectiveness of rehydration, cytomucoprotective and probiotic therapy for infectious diarrhea, regardless of the etiology, including COVID-19.

Conclusions. Diarrhoea and other symptoms of gastrointestinal disorders in COVID-19 are stopped when pathogenetic therapy is recommended for patients with acute intestinal infections.

Keywords: abdominal pain, children, diarrhea, coronavirus, pneumonia, COVID-19, SARS-CoV-2, gelatine tannate, acute intestinal infections

For citation: Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A., Popova R.V., Chukhlyaev P.V., Garbuzov A.A., Meshkova N.A. Effectiveness of pathogenetic therapy for infectious diarrhea in children with COVID-19. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):95–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-95-100.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Диарея представляет собой основной симптом острых кишечных инфекций, которые чаще регистрируются в детском возрасте и при отсутствии своевременной адекватной терапии могут приводить к развитию осложнений и летальных исходов. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) нередко сопровождают и различные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Сочетание респираторной и кишечной симптоматики встречается при аденовирусной инфекции, бока- и метапневмовирусной инфекции, гриппе. Возбудители кишечных инфекций, такие как ротавирусы и норовирусы, также нередко становятся причиной желудочно-кишечных симптомов в сочетании с признаками ринита и фарингита. Механизм вовлечения в инфекционно-воспалительный процесс может быть различным. Возможно как непосредственное действие возбудителя на те или другие клетки ЖКТ с их прямым поражением и последующим апоптозом, так и косвенное, посредством нарушения кровотока или нервной регуляции.

Анализ случаев новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, практически сразу показал возможность различных проявлений этого заболевания у пациентов: поражения как органов дыхания, так и ЖКТ и других систем организма [1, 2].

Вирус SARS-CoV-2 взаимодействует преимущественно с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), которые присутствуют в разных тканях, в т. ч. на клетках эпителия ЖКТ и на эндотелии кровеносных сосудов, что объясняет развитие различных симптомов. В некоторых случаях сложно определить, связаны нарушения с инфекционным агентом или же с проводимой терапией¹ [3–4]. Однако вне зависимости от причины диарея и рвота могут приводить к обезвоживанию с развитием электролитного дисбаланса, метаболическим нарушениям и гиповолемическому шоку. В связи с этим первым пунктом в схемах терапии должны стоять глюкозо-солевые регидратационные растворы. В настоящее время доказана необходимость применения, особенно в детской

практике, составов, обеспечивающих осмолярность 220–250 мОсмоль/л, что улучшает всасываемость жидкости, снижает нагрузку на почки и миокард, способствует более быстрому купированию экзикоза. Одним из наиболее эффективных регидратационных составов является Адиарин Регидрокомплекс, в который входит, помимо компонентов, рекомендованных для пероральной регидратации в детской практике ВОЗ, микроэлемент цинк. Это вещество обеспечивает дополнительное противовоспалительное, антисептическое и регенерирующее действие, что способствует купированию симптоматики. Помимо этого, Адиарин Регидрокомплекс содержит дополнительные компоненты – мальтодекстрин, снижающий осмотическую нагрузку на кишечник и обладающий пребиотическим действием, а также диоксид кремния, оказывающий сорбирующее и регенерирующее действие.

Отработанная в клинических исследованиях и на практике схема лечения острых кишечных инфекций включает энтеросорбенты, которые способствуют выведению токсичных метаболитов и возбудителей, тем самым улучшая функциональное состояние ЖКТ [5, 6]. Другим необходимым компонентом следует считать пробиотики, которые компенсируют потери естественной микрофлоры, состоящей в первую очередь из бифидо- и лактобактерий, что происходит при диареях любой этиологии и усугубляется при назначении антибиотиков. Из большого числа пробиотических составов, присутствующих сегодня на фармацевтическом рынке в РФ, следует выбирать хорошо изученные, эффективные и безопасные для детей, одним из которых является Адиарин Пробио, содержащий *Bifidobacterium BB-12* и *Lactobacillus rhamnosus LGG* в виде капель на масляной основе. Такие формы очень удобны для применения в педиатрической практике.

В последние годы больше внимания стало уделяться необходимости сохранения клеток стенки ЖКТ и муцинового слоя, обеспечивающих функционирование пищеварительной системы. Это может быть обеспечено с помощью отдельной группы препаратов – цитомукотекторов, среди которых единственным представителем, применяющимся для лечения заболеваний органов ЖКТ, остается желатина таннат. Это вещество способно создавать механическую защиту слизистой оболочки, создавая барьер, который препятствует агрессивному воздействию

¹ World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. (Accessed on February 12, 2020).

возбудителей. Таниновая кислота – основное действующее вещество, обладает противомикробным, противовирусным и антиоксидантным действием, в то же время считается безопасным пищевым продуктом [7–10].

Проведенные многочисленные исследования показали, что желатина таннат способен восстанавливать баланс между секрецией и абсорбцией, предотвращая обезвоживание, которое до сих пор остается основной причиной тяжелого течения и неблагоприятных исходов ОКИ. К примеру, исследование, проведенное С.В. Халиулиной и соавт., показало, что среди 60 детей в возрасте от 3 мес. до 14 лет с ОКИ применение желатина танната (Адиарин) в дополнение к антибиотикотерапии приводило к сокращению продолжительности диареи почти в 2 раза ($p = 0,006$) [11]. По результатам исследования, проведенного М.К. Бехтеровой и соавт., добавление к схеме лечения желатина танната (Адиарин) уменьшало период диареи до 3,6 сут. по сравнению с 4,7 в контрольной группе. Продолжительность лихорадки сокращалась до 1,9 сут., в то время как в группе сравнения этот период составил 2,45 сут., а абдоминальных болей – до 1,5 сут. по сравнению с 2,76 – в контрольной группе [12].

Таким образом, результаты проведенных клинических исследований подтвердили эффективность цитомукопротективной терапии, которая должна проводиться в сочетании с регидратацией и пробиотическими составами. Однако появление вируса SARS-CoV-2 поставило новую задачу – определить эффективные подходы к коррекции диарей и других желудочно-кишечных проявлений COVID-19, в т. ч. в случаях с отсутствием лабораторного подтверждения этиологического фактора или сочетания различных возбудителей [13].

Цель работы – оценить эффективность комплексной регидратационной, цитомукопротективной и пробиотической терапии при инфекционных диареях различной этиологии, в т. ч. развивающихся при новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные собственных наблюдений за пациентами в возрасте от 3 мес. до 18 лет с диарей на фоне острых кишечных инфекций неуточненной этиологии (120 детей, получавших лечение в 2017–2019 гг.), а также при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (32 ребенка). Дети получали лечение в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями по лечению. Оценена частота развития на фоне COVID-19 диареи, эффективность проводимой терапии. Отобраны клинические примеры, демонстрирующие результаты применения комплексной регидратационной, цитомукопротективной и пробиотической терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей с острыми кишечными инфекциями неуточненной этиологии частота стула была от 3 до 20 раз в сутки, рвота – от 1 до 15 раз в сутки, болевой синдром

был отмечен у 36% детей. Эффективность регидратационной, энтеросорбирующей и пробиотической терапии была достаточно высокой. У большинства пациентов купирование симптоматики происходило на 2–3-и сут. заболевания. В то же время у детей с подтвержденным COVID-19 стул был реже: от 3 до 8 раз в сутки, рвота была отмечена только у двух детей по 1 разу. Продолжительность симптоматики на фоне проводимой терапии была дольше: от 3 до 5 сут., хотя в ответ на лечение в большинстве случаев отмечали улучшение самочувствия: снижение выраженности симптомов интоксикации, дегидратации, уменьшение частоты стула.

Отобранные клинические примеры наиболее ярко представляют динамику симптомов острой кишечной инфекции и желудочно-кишечных проявлений COVID-19 на фоне проводимой на дому терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Девочка И., 6 лет, при осмотре на дому педиатром, со слов мамы, жалобы на жидкий водянистый стул до 8 раз в сутки, рвоту до 5 раз в сутки, тошноту, отсутствие аппетита, головную боль, повышение температуры тела до 38,2 °С. Из анамнеза: заболела 2 дня назад, когда появились рвота, тошнота, затем присоединились жалобы на жидкий стул, повышение температуры тела. Объективно: температура тела 37,9 °С, вес 21,2 кг. Состояние средней тяжести. Кожа бледная. Губы сухие, язык обложен белым налетом. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. Аускультативно в легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца звучны, ритмичны, 108 уд/мин. Артериальное давление – 95/70 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно вздут, чувствительный при пальпации. Менингеальных и очаговых неврологических симптомов нет. Диагноз «острая кишечная инфекция, среднетяжелая форма. Экзикоз 1-й степени». Назначено лечение: Адиарин Регидрокомплекс, диоктаэдрический смектит 3 г (1 пакетик) 3 раза в день, Адиарин желатина таннат 0,25 (1 пакетик) 4 раза в день, пробиотический комплекс. Произведен расчет жидкости: $50 \text{ мл} \times 21,2 = 1060 \text{ мл}$ за первые 6 ч, $80 \text{ мл} \times 21,2 = 1696 \text{ мл}$ за следующие сутки. Учитывая преобладание водянистой диареи, Адиарин Регидрокомплекс должен составлять $\frac{1}{2}$ от рассчитанного объема, или 530 мл за первые 6 ч лечения, затем 848 мл за следующие сутки. Другая часть должна быть в виде питьевой воды или некрепкого чая. После первых 6 ч на фоне проводимой терапии отмечено улучшение самочувствия ребенка: температура тела 37,3 °С, губы влажные, рвоты нет, стул 2 раза – неоформленный. Спустя 30 ч отмечена нормализация температуры тела, стул в течение последних 24 ч 3 раза.

Спустя 48 ч (конец 2-х сут. терапии) отмечена устойчиво нормальная температура тела, рвоты и диареи нет, появился аппетит, за предшествующие 24 ч стул 1 раз – полуоформленный. Учитывая купирование симптоматики, регидратационная, цитомукопротективная и энтеросорбционная терапия завершена. Прием пробиотического комплекса продолжен на 2 нед. с целью восстановления возможных потерь микрофлоры.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мальчик Д., 14 лет, при осмотре на дому педиатром предъявляет жалобы на слабость, плохое самочувствие, боли в животе, частый неоформленный стул до 7 раз в сутки, тошноту, повышение температуры тела до 37,4 °С.

Из анамнеза: болен 2-е сут. Накануне появились боли в животе, неоформленный стул, несколько позднее повысилась температура тела. Проживает с отцом, у которого 7 дней назад диагностирована коронавирусная инфекция (вирус SARS-CoV-2 подтвержден по результату ПЦР) средней степени тяжести, двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ-1. Объективно: температура тела 37,2 °С, вес 58,0 кг. Сатурация кислорода – 98%. Состояние удовлетворительное. Кожа бледная. Дыхание свободное, через нос. Зев – без особенностей. Язык обложен беловатым налетом. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучны, ритмичны, 94 уд/мин. Артериальное давление – 120/75 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно вздут, болезненный при пальпации. Менингеальных и очаговых неврологических симптомов нет.

Диагноз «острая кишечная инфекция, среднетяжелая форма. Коронавирусная инфекция, кишечная форма». Терапия: Адиарин желатина таннат 0,5 (2 пакетика) 4 раза в день, Адиарин Регидрокомплекс 1450 мл в первые 6 ч, далее по 2300 мл/сут, Адиарин Пробио 6 кап/сут. На фоне терапии в течение первых суток отмечено улучшение самочувствия. Однако сохранялось повышение температуры тела до 37,5 °С.

Со вторых суток наблюдения появились першение в горле, заложенность и выделения из носа, потеря обоняния. По результатам лабораторной диагностики в мазках из зева и носоглотки обнаружен вирус SARS-CoV-2.

Диагноз уточненный: «коронавирусная инфекция (вирус SARS-CoV-2 идентифицирован), острый гастроэнтерит, среднетяжелая форма».

К схеме лечения добавлены орошения носа и полоскание горла мирамистином 4 раза в сутки, умифеновир 0,2 4 раза в день. С 3-х сут. наблюдения стул оформленный 2 раза в сутки, боли в животе незначительные. С 4-х сут. температура тела в норме, стул оформленный 1 раз в сутки, болей в животе нет, першение в горле не беспокоит.

Из представленных клинических примеров очевидно, что препарат желатина танната (Адиарин), Адиарин Регидрокомплекс и пробиотический состав Адиарин Пробио эффективны для купирования диареи как при острой кишечной инфекции, так и при кишечной форме COVID-19, которая нередко встречается в детском возрасте.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство проведенных исследований подтверждают основные действия цитомукопротективной терапии: сокращение длительности диарейного синдрома, более быстрое купирование симптомов общей интоксикации.

Клинические примеры 1 и 2 из собственной практики подтверждают данные литературы.

Несмотря на ведущий патологический процесс в виде пневмонии, COVID-19 у детей нередко сопровождается значительным нарушением функции ЖКТ. В условиях высокой заболеваемости коронавирусной инфекцией при первом осмотре ребенка достаточно сложно, не имея результатов лабораторной диагностики, предположить наиболее вероятный этиологический фактор. Симптомы коронавирусной инфекции, особенно на первых этапах, могут быть схожи с симптоматикой ротавирусной, норовирусной, аденовирусной и некоторых других вирусных инфекций. В то же время для предотвращения осложнений, связанных с прямым действием возбудителя, обезвоживанием и интоксикацией, лечение должно быть назначено сразу после первого осмотра пациента, не дожидаясь результатов лабораторного обследования.

Данные наблюдений показывают эффективность проводимой терапии с помощью регидратационного раствора, цитомукопротективного состава и пробиотического комплекса.

Особенности нового коронавируса SARS-CoV-2 с высокой тропностью не только к структурам респираторного тракта, но и к другим органам, а также сосудистой стенке обуславливают более длительный период симптоматики, чем при других ранее известных острых вирусных респираторных и кишечных инфекциях. Несмотря на это, очевидна необходимость продолжения активной противовирусной и антибактериальной терапии у многих пациентов с COVID-19, особенно при развитии пневмонии. Наблюдения показывают, что комплексная терапия обеспечивает благоприятное течение и исходы заболевания. Наибольший эффект может быть обеспечен при использовании регидратационных составов с дополнительными компонентами, способствующими купированию диареи, таких как Адиарин Регидрокомплекс, содержащий, помимо основных компонентов, цинк, диоксид кремния и мальтодекстрин. Выведение из организма возбудителя с одновременной защитой внутренней оболочки эпителия кишечника может быть обеспечено с помощью цитомукопротекторов, из которых единственным представителем, оказывающим действие при диареях, является желатина таннат (Адиарин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диарея и другие симптомы желудочно-кишечных нарушений при COVID-19 у детей купируются при проведении патогенетической терапии, рекомендуемой для пациентов при острых кишечных инфекциях. В настоящее время доказана эффективность комплексного лечения, состоящего из регидратационных растворов со сниженной осмолярностью, цитомукопротективной и пробиотической терапии.



Поступила / Received 17.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2020
Принята в печать / Accepted 29.09.2020

Список литературы

- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Хавкина Д.А., Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Шушакова Е.К. Роль дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии в лечении COVID-19: теория и практика. *Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы*. 2020;(2):62–69. doi: 10.18565/epidem.2020.2.62-69.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Yu, Yao X, Wu X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*. 2020;7(6):1012–1023. doi: 10.1093/nsr/nwaa036.
- Руженцова Т.А., Горелов А.В., Плоскирева А.А., Усенко Д.В. Стартовая терапия острой диареи у детей. *ПМЖ*. 2015;(14):830–833. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Startovaya_terapiya_ostroy_diarei_u_detey/.
- Плоскирева А.А., Горелов А.В. Патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей: комплексный подход. *ПМЖ*. 2018;(8(II)):79–82. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Patogeneticheskaya_terapiya_ostryh_kishechnyh_infekciy_u_detey_kompleksnyy_podhod/.
- Frasca G, Cardile V, Puglia C, Bonina C, Bonina F. Gelatin tannate reduces the proinflammatory effects of lipopolysaccharide in human intestinal epithelial cells. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:61–67. doi: 10.2147/CEG.S28792.
- Esteban Carretero J, Durbán Reguera F, López-Argüeta Álvarez S, López Montes J. A comparative analysis of response to vs. ORS + gelatin tannate pediatric patients with acute diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(1):41–48. doi: 10.4321/s1130-01082009000100005.
- Allegrini A, Costantini M. Gelatine Tannate for the Treatment of Acute Diarrhoea in Adults. *J Gastrointest Dig Syst*. 2012;2:110. doi: 10.4172/2161-069X.1000110.
- Loeb H, Vandenplas E, Wursch P, Guesry P. Tannin-rich carob pod for the treatment of acute-onset diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989;8(4):480–485. doi: 10.1097/00005176-198905000-00010.
- Халиуллина С.В., Анохин В.А., Урманчеева Ю.Р., Сушников К.В., Нургулиева Н.М., Черепанова Л.А. Проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности желатина танната в лечении острых диарей у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;9(1):24–28. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2014/tom-9-nomer-1-/8346>.
- Бехтерева М.К., Комарова А.М., Усков А.Н., Раздьяконова И.В., Алексеева Л.А., Бессонова Т.В. Оценка эффективности желатина танната при острых инфекционных диареях у детей. *Детские инфекции*. 2017;16(4):58–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30635504>.
- Ловердо Р.Г., Соловьев Ю.В., Штокалов К.Г., Сулима Н.Н. Опыт применения и оценка эффективности желатина танната в лечении острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2019;18(1):38–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37392289>.

References

- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Khavkina D.A., Ruzhencova T.A., Chukhlaev P.V., Garbuzov A.A., Shushakova E.K. The role of detoxication and antioxication therapy COVID-19: theory and practice. *Epidemiology and Infection Diseases: Actual Questions*. 2020;62–69. (In Russ.) doi: 10.18565/epidem.2020.2.62-69.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Yu, Yao X, Wu X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*. 2020;7(6):1012–1023. doi: 10.1093/nsr/nwaa036.
- Ruzhencova T.A., Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Usenko D.V. Initial therapy of acute diarrhea in children. *RMZH = RMJ*. 2015;(14):830–833. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Startovaya_terapiya_ostroy_diarei_u_detey/.
- Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children: integrated approach. *RMZH = RMJ*. 2018;(8(II)):79–82. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Patogeneticheskaya_terapiya_ostryh_kishechnyh_infekciy_u_detey_kompleksnyy_podhod/.
- Frasca G, Cardile V, Puglia C, Bonina C, Bonina F. Gelatin tannate reduces the proinflammatory effects of lipopolysaccharide in human intestinal epithelial cells. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:61–67. doi: 10.2147/CEG.S28792.
- Esteban Carretero J, Durbán Reguera F, López-Argüeta Álvarez S, López Montes J. A comparative analysis of response to vs. ORS + gelatin tannate pediatric patients with acute diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(1):41–48. doi: 10.4321/s1130-01082009000100005.
- Allegrini A, Costantini M. Gelatine Tannate for the Treatment of Acute Diarrhoea in Adults. *J Gastrointest Dig Syst*. 2012;2:110. doi: 10.4172/2161-069X.1000110.
- Loeb H, Vandenplas E, Wursch P, Guesry P. Tannin-rich carob pod for the treatment of acute-onset diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989;8(4):480–485. doi: 10.1097/00005176-198905000-00010.
- Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Uрманчеева Ю.Р., Сушников К.В., Нургулиева Н.М., Черепанова Л.А. A prospective open comparative randomized study of the effectiveness of gelatine tannate for treatment of acute diarrhoeas in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(1):24–28. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/clinical-practice-in-pediatrics/2014/volume-9-issue-1/12067>.
- Bekhtereva M.K., Komarova A.M., Uskov A.N., Razdyakonov I.V., Alekseeva L.A., Bessonova T.V. Effectiveness of Gelatin tannate in acute infectious diarrhea in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2017;16(4):58–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30635504>.
- Loverdo R.G., Solovoyev Yu.V., Shtokalov K.G., Sulima N.N. Experience in the use and evaluation of the effectiveness of gelatine tannate in the treatment of acute intestinal infections in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2019;18(1):38–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37392289>.

Информация об авторах:

Хавкина Дарья Александровна, статистик отдела клинических исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; ORCID: 0000-0001-5919-9841; e-mail: havkina@gmail.com

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., руководитель отдела клинических исследований, профессор образовательного центра, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; ORCID: 0000-0002-6945-2019; e-mail: ruzhencova@gmail.com

Попова Раиса Викторовна, лаборант – исследователь клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Мытищинская городская клиническая больница»; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24; ORCID: 0000-0003-3324-3554; e-mail: raiaakotova@gmail.com

Чухляев Павел Владимирович, методист отдела клинических исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; ORCID: 0000-0003-1210-1215; e-mail: pafachka@gmail.com

Гарбузов Александр Александрович, методист отдела клинических исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; ORCID: 0000-0002-3378-8418; e-mail: os.vertebra@gmail.com

Мешкова Наталья Андреевна, студентка 3-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ORCID: 0000-0003-3904-7108; e-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com

Information about the authors:

Daria A. Khavkina, Statistic of clinical research Department, Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ORCID: 0000-0001-5919-9841; e-mail: havkina@gmail.com

Tatiana A. Ruzhentsova, Dr. of Sci. (Med.), Head of clinical research Department, Professor of Educational Center, Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ORCID: 0000-0002-6945-2019; e-mail: ruzhencova@gmail.com

Raisa V. Popova, Laboratory-assistant – researcher of the clinical Department of infectious pathology, Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; pediatrician, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Mytishchi city clinical hospital”; 24, Comintern St., Mytishchi, Moscow region, 141009, Russia; ORCID: 0000-0003-3324-3554; e-mail: raiakotova@gmail.com

Pavel V. Chukhlyaev, Methodist of clinical research Department, Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ORCID: 0000-0003-1210-1215; e-mail: pafachka@gmail.com

Alexander A. Garbuzov, Methodist of clinical research Department, Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ORCID: 0000-0002-3378-8418; e-mail: os.vertebra@gmail.com

Natalia A. Meshkova, Student of 3th course, Institut of Children’s Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-3904-7108; e-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com

Козье молоко в питании детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта

И.Н. Захарова✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Н.Г. Сугян, e-mail: narine6969@mail.ru

А.П. Глотова, e-mail: anglotova2014@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, функциональные гастроинтестинальные расстройства определяют как «нарушения взаимодействия оси кишка – головной мозг». Выраженность симптомов функциональных гастроинтестинальных расстройств варьирует от легких до крайне тяжелых. Их наличие вызывает беспокойство родителей, может способствовать снижению качества жизни, приводить к формированию ближайших и долгосрочных последствий в виде нарушений здоровья детей. Нередко матери перестают кормить младенцев грудью, происходят многочисленные замены молочных смесей. В рекомендациях в качестве первой линии терапии указывается поведенческая терапия и обучение родителей.

Для коррекции питания у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами, при отсутствии данных за непереносимость белков коровьего или козьего молока могут быть рекомендованы смеси на основе козьего молока. В натуральном козьем молоке присутствует 14 видов олигосахаридов, причем 5 из них идентичны олигосахаридам грудного молока. Основным сывороточным белком козьего молока является α -лактальбумин. Доминирующей казеиновой фракцией козьего молока, также как и женского, является β -казеин. Относительно высокое содержание альбуминов способствует формированию более мягкого, небольших размеров сгустка и мелких неплотных хлопьев. На российском рынке среди смесей на основе козьего молока представлены продукты, соответствующие всем стандартам, принятым для детских молочных смесей. В статье приводятся данные по смеси на основе козьего молока с обновленной формулой белкового компонента. Во всех формулах данной смеси снижено содержание общего количества белка, увеличено содержание сывороточной фракции белка. Вместо пальмового масла в смесь добавлено кокосовое, при этом жировой компонент не изменил свою структуру, сохранив 42% бета-пальмитата, вдвое увеличено содержание докозагексаеновой кислоты. Увеличено содержание лактозы, что приближает углеводный профиль смесей к грудному молоку, в котором содержание лактозы достигает 95%. В соответствии с современными требованиями, произошли изменения в витаминно-минеральном составе смесей, увеличено содержание витаминов D3, C, B6, кальция и железа. Эффективность данной смеси изучена у детей раннего возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Уже к 4-й нед. приема смеси количество детей, страдающих коликами, сократилось на 42%, а срыгивания на 30%, отмечено улучшение консистенции стула. Смесь можно рекомендовать не только здоровым детям, но и детям с функциональными гастроинтестинальными расстройствами.

Ключевые слова: дети, грудное молоко, искусственное вскармливание, козье молоко, олигосахариды грудного молока, функциональные гастроинтестинальные расстройства, бета-пальмитат

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Глотова А.П. Козье молоко в питании детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет.* 2020;(18):103–109. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-103-109.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Goat milk in the diet of children with gastrointestinal functional disorders

Irina N. Zakharova✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugyan, e-mail: narine6969@mail.ru

Anastasiya P. Glotova, e-mail: anglotova2014@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

According to the Rome IV revision criteria, functional gastrointestinal disorders are defined as “disorders of the gut-brain axis interaction”. The expression of symptoms of functional gastrointestinal disorders varies from mild to extremely severe. Their presence causes anxiety of parents, can contribute to a decrease in quality of life, and lead to the formation of immediate and long-term consequences in the form of children's health disorders. Often, mothers stop breastfeeding their babies, and numerous replacements of formulas are made. The recommendations include behavioral therapy and parental education as the first line of therapy.

For correction of nutrition in children with functional gastrointestinal disorders, in the absence of data for intolerance of cow's or goat's milk proteins formulas based on goat's milk may be recommended. In natural goat milk there are 14 kinds of oligosaccharides, and 5 of them are identical to breast milk oligosaccharides. The main serum protein of goat milk is

α -lactalbumin. The dominating casein fraction of goat milk as well as breast milk is β -casein. Relatively high content of albumins contributes to the formation of softer, smaller clots and small loose flakes. On the Russian market, goat milk based formulas include products that meet all standards established for infant formulas. The article contains data on goat milk mixtures with an updated formula of protein component. All the formulas of this mixture have reduced the total amount of protein and increased the content of whey protein fraction. Instead of palm oil coconut oil was added to the mixture, while the fat component has not changed its structure, maintaining 42% beta-palmitate, doubled the content of docosahexaenoic acid. The lactose content has been increased, which makes the carbohydrate profile of the mixes closer to breast milk, where the lactose content reaches 95%. In accordance with modern requirements, there were changes in vitamin and mineral composition of formulas, the content of vitamins D3, C, B6, calcium and iron was increased. The effectiveness of this mixture has been studied in young children with functional disorders of the gastrointestinal tract. By the 4th week of taking the mixture, the number of children suffering from colic decreased by 42%, and regurgitation by 30%, there was an improvement in stool consistency. The mixture can be recommended not only for healthy children, but also for children with functional gastrointestinal disorders.

Keywords: children, breast milk, artificial feeding, goat milk, oligosaccharides, functional gastrointestinal disorders, beta-palmitate

For citation: Zakharova I.N., Sugyan N.G., Glotova A.P. Goat milk in the diet of children with gastrointestinal functional disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):103–109. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-103-109.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Римским критериям IV пересмотра, функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) определяют как «расстройства взаимодействия оси кишка – головной мозг» (disorders of gut-brain interaction). Международные согласованные диагностические критерии (Римские критерии) для ФГИР впервые были опубликованы в 1989 г., и они регулярно обновляются, последний раз в 2016 г. [1]. Несмотря на доброкачественный исход заболевания, функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) вызывают стресс у младенцев и родителей [2]. Выраженность симптомов ФГИР варьирует от легких до крайне тяжелых. Симптомы могут вызывать беспокойство родителей, снижать качество жизни, оказывать ближайшие и долгосрочные последствия на здоровье ребенка. Нередко сокращается продолжительность полноценного грудного вскармливания, происходят многочисленные замены молочных смесей. Родители бегут по врачам, назначают ненужные медицинские консультации, сдают многочисленные необоснованные анализы, повышаются значительные медицинские расходы [3, 4].

Младенческая колика (МК) – частое и мучительное функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое определяется как неутешительный плач, раздражение, беспокойство более трех часов в день, в течение трех или более дней в неделю в течение, по крайней мере, одной недели. Важно отметить, что если мы говорим о младенческих коликах, то они не влияют на физическое развитие ребенка, отсутствуют «тревожные» сигналы, указывающие на органическую патологию [1].

Сообщения о распространенности младенческих колик очень разные: С. Canivet et al. в 1996 г. [5] указывали на диапазон от 9 до 60%, тогда как по данным экспертной группы под руководством Y. Vandenplas (2015), распространенность колик составляет 17,7% [4].

Этиология возникновения ФГИР до конца не ясна, несмотря на высокую распространенность. Родители часто ожидают от специалиста информацию о причине возникновения расстройств. Однако часто непросто объяснить родителям, что симптомы ФГИР младенца – проходящее и самостоятельно разрешающее состояние. Ряд авторов указывает на поведенческую и желудочно-кишечную гипотезы возникновения младенческих колик. Желудочно-кишечная гипотеза связана с незрелостью пищеварительной системы (незрелость моторной регуляции двигательной активности кишечника, нарушения формирования кишечной микробиоты, пищевая гиперчувствительность или аллергия). Поведенческая гипотеза включает стрессы в семье, тревогу родителей или даже особенности темперамента младенца [6, 7]. Сообщается, что взаимодействие между родителями и младенцем, особенно между отцом и младенцем, оказывают значительное влияние на наличие и выраженность проявлений ФГИР [8]. В другом исследовании указывается влияние послеродовой депрессии матери, недостаточный контакт матери и ребенка на появление младенческих колик [9]. Вот почему любая медицинская консультация должна включать оценку уровня тревожности семьи в сочетании с полным физическим обследованием [1]. Первой линией терапии, как признано всеми экспертами, считается поведенческая терапия и обучение родителей, а именно:

- рекомендации по питанию должны подчеркивать преимущества грудного вскармливания. Уникальный состав материнского молока не только способствует оптимальному физическому и нервно-психическому развитию ребенка, но и устанавливает психологический контакт между матерью и ребенком;
- необходимо рассказать о причинах возникновения колик, о том, что они проходят самостоятельно;
- важно предоставить информацию о признаках голода, усталости, говорить о том, что не всегда плач ребенка указывает на наличие колик;
- необходимо создание благополучной обстановки в семье.

Следующая линия терапии – это коррекция питания. Рекомендации экспертной группы по коррекции питания детей с коликами, опубликованные в 2019 г., следующие [10]:

- кормящим матерям детей, находящихся на грудном вскармливании, при наличии младенческих колик рекомендуется исключить молочные продукты на срок 2–4 нед., а затем снова попробовать их ввести для оценки клинической симптоматики;

- младенцам, находящимся на искусственном вскармливании, при подозрении на то, что колики являются отражением аллергии к белкам коровьего молока, поменять смесь на лечебную (на основе полного гидролиза белка);

- если аллергия к белку коровьего молока не является потенциальной причиной колик, то смеси с частичным гидролизом белка, с пониженным или низким содержанием лактозы, содержащие пребиотики или пробиотики, могут способствовать сокращению времени плача;

- у части детей, находящихся на грудном вскармливании, пробиотик *L. reuteri* DSM 17938 может уменьшать выраженность и продолжительность колик;

- можно рекомендовать смесь с частичным гидролизом белка с бета-пальмитатом и специфической пребиотической смесью олигосахаридов (галакто- и фруктоолигосахаридов).

Пальмовое масло используется в детском питании давно в качестве обогащения молочных смесей пальмитиновой кислотой. Известно, что в зрелом женском молоке пальмитиновая кислота является доминирующей насыщенной жирной кислотой и составляет 17–25% от всех жирных кислот. Липиды грудного молока служат основным источником энергии и незаменимых жирных кислот для грудных детей. Они способствуют усвоению жирорастворимых питательных компонентов и поддерживают функцию желудочно-кишечного тракта, липидный и липопротеиновый метаболизм, развитие нервной и иммунной систем организма ребенка [10, 11]. Жир грудного молока представлен триглицеридами, жирные кислоты в виде насыщенных (35–40%), мононенасыщенных (45–50%) либо полиненасыщенных (приблизительно 15%). Пальмитиновая кислота (C16:0) составляет большую часть общего содержания насыщенных жирных кислот, их концентрация относительно постоянна в грудном молоке [12]. Особенностью триглицеридов грудного молока является то, что около 70% пальмитиновой кислоты находится во второй позиции (SN-2), что облегчает их всасывание. Связь глицерола с жирной кислотой во второй позиции не подвержена действию липазы в тонкой кишке, но образовавшиеся при пищеварении молекулы моноглицеридов с жирной кислотой в центральном положении способны всасываться в кишке в неизмененном виде. Известно, что в двенадцатиперстной кишке под действием панкреатической липазы происходит частичный гидролиз жира, причем липаза оказывает влияние только на остатки жирных кислот в краевых позициях (SN-1 и SN-3).

В растительном жире пальмитиновая кислота занимает краевые положения, что снижает эффективность ее переваривания и всасывания. Такая позиция приво-

дит к тому, что основная часть пальмитиновой кислоты, содержащейся в смеси, при пищеварении имеет возможность выделиться в свободном виде в просвет кишечника. Высвобождающаяся при пищеварении свободная пальмитиновая кислота имеет тенденцию образовывать кальциевые мыла, что, с одной стороны, снижает биодоступность кальция и с другой – повышает твердость, вязкость каловых масс и затрудняет опорожнение [13–15].

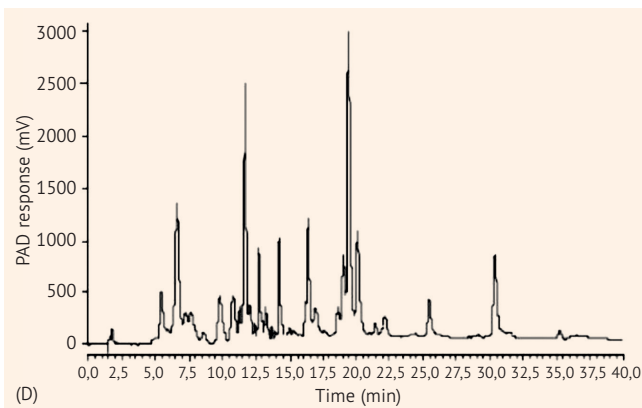
S. Yaron et al. в 2013 г. изучали состав кишечной микрофлоры в зависимости от уровня пальмитата во второй позиции в молочных смесях. Более высокое количество *Lactobacillus* и *Bifidobacteria* в стуле в группе с высоким содержанием SN-2-пальмитата по сравнению с низким содержанием SN-2-пальмитата. В исследовании в течение 6 нед. дети получали смеси с низким и высоким содержанием β -пальмитата [16]. Через 6 нед. авторы изучали состав микрофлоры в группах и сравнили с составом микрофлоры фекалий детей, находящихся на грудном вскармливании. В составе микрофлоры у детей, получающих смесь с высоким содержанием β -пальмитата, зарегистрировано увеличение численности облигатной флоры, и эти данные были сопоставимы с детьми, находящимися на грудном вскармливании. В группе детей, получавших смесь с низким содержанием β -пальмитата, наблюдалось меньшее увеличение количества *Lactobacillus* и значительное снижение количества бифидобактерий. Эти данные свидетельствуют о том, что β -пальмитат может оказывать влияние на состав кишечной микробиоты детей в течение первых недель жизни, увеличивая количество лактобацилл и бифидобактерий, и, таким образом, может оказывать благотворное влияние на здоровье детей, находящихся на искусственном вскармливании. Эти результаты дополнительно подчеркивают важность структуры жира в детских смесях и предполагают, что жировое составляющее молочной смеси может влиять на микробиоту кишечника [16].

К числу важных функциональных компонентов искусственных смесей относятся олигосахариды (ОС), они рассматриваются как один из компонентов, влияющих на риск, выраженность и продолжительность младенческих колик. Грудное молоко содержит большое разнообразие ОС, которые различны по длине цепочек, строению и терминальной позиции [17, 18]. Известно, что в грудном молоке обнаружено порядка 1 000 различных видов олигосахаридов и только 200 из них изучены и описаны в подробностях (рис. 1). Каждая структура имеет различные механизмы действия, функции и преимущества для здоровья: защита от патогенов, поддержка развития иммунной пищеварительной системы, стимулирование иммунной защиты, развитие сбалансированной микрофлоры кишечника [19].

Известно, что самая высокая концентрация ОС содержится в молозиве (до 20 г/л), в то время как в зрелом молоке его концентрация колеблется в пределах от 5 до 15 г/л. У каждой женщины свой уникальный состав ОС (около 15–20), который зависит от возраста, расовой принадлежности, генетических факторов, периода лактации и др.

● **Рисунок 1.** Разнообразие олигосахаридов (метод хроматографии)

● **Figure 1.** Variety of oligosaccharides (chromatography method)



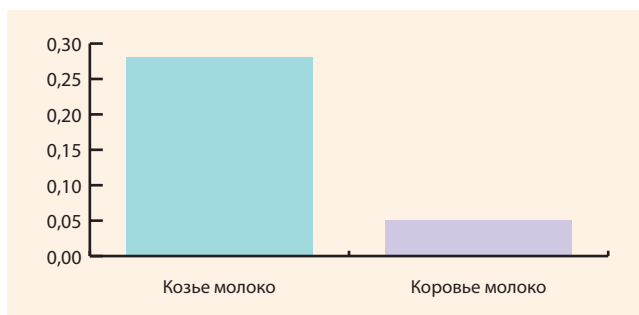
Олигосахариды устойчивы к действию пищеварительных ферментов, не перевариваются в верхних отделах ЖКТ, утилизируются толстокишечной микрофлорой, что способствует развитию и росту облигатной микрофлоры (бифидобактерий и бактероидов). Олигосахариды грудного молока выполняют важнейшую функцию – пребиотическую. Это одна из функциональных составляющих грудного молока, за счет чего обеспечивается состав микрофлоры, в которой доминируют бифидобактерии у детей, находящихся на грудном вскармливании. При этом обеспечивается многообразие штаммов бифидобактерий за счет разнообразия ОС грудного молока. Большое значение имеет защитная роль олигосахаридов, которые препятствуют развитию инфекционных поражений ЖКТ, непосредственно связывая патогены в просвете кишечника [20]. Некоторые олигосахариды грудного молока оказывают антиадгезивные свойства по отношению к кишечным патогенам вследствие сходства структуры [20]. Кроме того, во время кормления грудное молоко контактирует со слизистыми ротоносоглотки, и олигосахариды в составе молока препятствуют адгезии и колонизации респираторных патогенов. Способность олигосахаридов связывать патогенные микроорганизмы может объяснить более низкую частоту острого среднего отита, вызванного *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenza*, а также более низкую восприимчивость к респираторно-синцициальной вирусной инфекции младенцев, находящихся на естественном вскармливании [21, 22]. Кроме того, известно, что олигосахариды выделяются с мочой, и, таким образом, препятствуют адгезии патогенов к эпителию мочевой системы и предупреждают развитие инфекций мочевой системы у детей первого года жизни [23]. В процессе метаболизма олигосахаридов ГМ облигатной флорой образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые являются нутриентами для эпителиальных клеток ЖКТ и выступают в качестве кишечного барьера. ОС ГМ могут взаимодействовать с эпителиальными клетками кишечника, в результате чего происходит экспрессия гликанов на стенках кишечника [24]. По мере защиты от привязки патогенов к стенкам

кишечника ОС ГМ влияют на иммунную систему и защищают от развития инфекций [25, 26]. До 70% клеток иммунной системы находятся в желудочно-кишечном тракте, при этом олигосахариды грудного молока могут взаимодействовать с ними как опосредованно, модулируя состав кишечной микробиоты, так и напрямую. Таким образом, ОС ГМ модулируют функции иммунных клеток. ОГМ влияют на процесс созревания лимфоцитов и баланс в системе Th1/Th2. Ответная реакция сдвигается в сторону Т-хелперов первого типа, обеспечивая адекватный и сбалансированный иммунный ответ, в том числе снижение риска развития пищевой аллергии у детей раннего возраста [27].

Исходя из этого, следует, что идеальная молочная смесь должна копировать не только количество, но и виды, следовательно, и функции ОС. Смеси могут быть обогащены такими пребиотиками, как ГОС и ФОС, однако они обладают иной структурой, в которой отсутствуют конечная фукоза или остатки сиаловой кислоты, что означает и отсутствие некоторых преимуществ ОС ГМ [27].

В козьем молоке содержится самое большое количество (по сравнению с другими видами молока млекопитающих) ОС. Так, по сравнению с коровьим, в козьем молоке содержится в 4–5 раз больше олигосахаридов (козье молоко – 0,25–0,3 г/л, коровье молоко – 0,03–0,04 г/л (рис. 2). Однако козье молоко не только богаче коровьего по содержанию ОС, также следует отметить и многообразие структур ОС козьего молока.

● **Рисунок 2.** Уровень олигосахаридов в молоке млекопитающих
● **Figure 2.** Level of oligosaccharides in mammalian milk



В литературе имеются сообщения о структурной близости спектра олигосахаридов козьего и грудного молока. В козьем молоке присутствует 14 видов олигосахаридов, причем 5 из них идентичны ОС грудного молока. Прежде всего, отмечено структурное сходство таких олигосахаридов, как 2'-FL, β -3'-галактозиллактоза, β -6'-галактозиллактоза, лактоза-N-гексоза, 6'-N-ацетилнеураминиллактоза и 3'-N-ацетилнейраминиллактоза [28].

Установлено, что олигосахариды козьего молока стимулируют рост бифидобактерий и лактобактерий, препятствуют адгезии *E. coli* и *S. typhimurium* к стенкам кишечника [29]. Более того, ОС козьего молока обладают противовоспалительными свойствами. Опыт проводился на крысах с экспериментальным колитом, подобным язвенному колиту у взрослых. Противовоспалительный эффект про-

являлся не только в виде ингибирования патогенных бактерий и стимуляции роста лактобацилл и бифидобактерий, но и вследствие блокировки привязки моноцитов (иммунных клеток) к клеткам стенки кишечника. Блокировка данного взаимодействия ингибирует воспалительные процессы [30].

Немаловажным является также вопрос о содержании нуклеотидов в смесях на основе козьего молока. Организм младенца способен вырабатывать нуклеотиды, но в процессе быстрого развития и роста потребность в этих веществах возрастает. Нуклеотиды играют важную роль в созревании пищеварительной системы, что важно для достижения комфорта в ранний период жизни младенца, страдающих функциональными гастроинтестинальными расстройствами [31]. Исследования показали важную роль нуклеотидов в формировании иммунной системы. Молочная смесь, обогащенная нуклеотидами, показывает формирование более высокого иммунного ответа, способствует созреванию иммунных клеток, повышению уровней IgA, а также способствует сокращению частоты диарей [32, 33]. Основным нуклеотидом в составе козьего молока является уридин-5'-монофосфат, играющий важную роль в биосинтезе белка.

За последние 20 лет проведены научные исследования для оценки клинической безопасности смесей на основе козьего молока и их влияния на нутритивный статус грудного ребенка. Всемирная организация здравоохранения, как учредитель Codex Alimentarius Commission, разрешает использование козьего молока еще с 1981 г. Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) опубликовало заключение о допустимости использования козьего молока в качестве источника протеинов для начальных и последующих формул с 2012 г. [34].

Доминирующей казеиновой фракцией козьего молока, так же как и женского, является β -казеин, тогда как казеины белков коровьего молока представлены главным образом α s1-казеином. Основным сывороточным белком козьего молока является α -лактальбумин, а коровьего – β -лактоглобулин. Низкое содержание в козьем молоке α s1-казеина и относительно высокое содержание альбуминов способствуют формированию более мягкого, небольших размеров сгустка и мелких неплотных хлопьев, что облегчает переваривание молока протеолитическими ферментами. Образующийся сгусток в большей степени напоминает таковой при переваривании грудного молока [35, 36].

Козье молоко представляет собой продукт с высокой пищевой ценностью. Жирность козьего молока выше, чем коровьего (4,2% против 3,2%). Ключевой особенностью липидов козьего молока является сравнительно малый размер жировых глобул, что обеспечивает большую возможность воздействия панкреатической липазы и влияет на переваривание и всасывание жирового компонента козьего молока. Кроме того, липиды козьего молока являются богатым источником коротко- и среднецепочечных жирных кислот [37, 38].

На российском рынке имеются смеси Kabrita® Gold, которые соответствуют всем стандартам, принятым для детских молочных смесей. Они характеризуются всеми преимуществами козьего молока. Состав дополнен запатентованным комплексом DigestX® (липидный комплекс с высоким содержанием в нем пальмитиновой кислоты в SN-2-положении (42%) в молекуле глицерола аналогично грудному молоку). В смесях Kabrita® повышено содержание нуклеотидов. По сравнению со смесями на коровьем молоке смеси Kabrita® содержат в 4–5 раз больше природных нуклеотидов, что является благоприятным фактором для созревающей пищеварительной системы младенца.

В настоящее время смеси Kabrita® Gold выпускаются с обновленной формулой (табл.). Изменение произошло с белковым компонентом смеси. Во всех продуктах линейки Kabrita® снижено содержание общего количества белка и увеличены доли сывороточной фракции белка. Изменение жирового компонента заключается в замене пальмового масла на кокосовое, при этом жировой компонент смесей не изменил свою структуру, сохранив 42% бета-пальмитата, как и в предыдущей версии смесей. Кроме того, вдвое увеличено содержание докозагексаеновой кислоты. Основным углеводом смеси, как и прежде, является лактоза. Содержание лактозы увеличено, что приближает углеводный профиль смесей к грудному молоку, в котором содержание лактозы достигает 95%. В соответствии с современными требованиями, произошли изменения в витаминно-минеральном составе смесей, увеличено содержание витаминов D3, C, B6, кальция и железа. В связи с обновлением состава смесей произошли коррективы не только в составе, но и в питательной ценности продукта.

● **Таблица.** Обновленный состав смесей Kabrita® Gold
● **Table.** Updated composition of Kabrita® Gold formulas

	Kabrita® 1	Kabrita® 2	Kabrita® 3
Содержание общего количества белка			
Было	10,7 / 1,5	11,0 / 1,5	15,4 / 2,2
Стало	10,2 / 1,3	10,3 / 1,4	13,8 / 2
Содержание сыворотки: казеина %			
Было	59 : 41	48 : 51	36 : 64
Стало	63 : 37	59 : 41	45 : 55
ДГК/АР			
Было	50(6,8) / 60 (8,1)	41(5,7) / 50(7,0)	30(4,4) / 40(5,8)
Стало	101(13,3) / 111(14,6)	99 (13,9) / 109(15,2)	73(10,6) / 73 (10,6)
Лактоза			
Было	51,7 / 7,0	41,6 / 5,8	39,6 / 5,7
Стало	52,8 / 7,0	54,4 / 7,6	49,7 / 7,2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность смеси Kabrita® Gold изучена у детей раннего возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Уже к 4-й нед. приема смеси количество детей, страдающих коликами, сократилось на 42%, а срыгивания – на 30%, отмечено улучшение консистенции стула. Оценка состояния процессов пищеварения произведена на основании копрологиче-

ского анализа в динамике. На фоне приема смеси установлено значительное уменьшение доли детей, у которых выявлена стеаторея 1-го типа [39]. Таким образом, смесь можно рекомендовать не только здоровым детям, но и детям с функциональными гастроинтестинальными расстройствами.



Поступила / Received 02.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2020
Принята в печать / Accepted 17.10.2020

Список литературы / References

- Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., St. James Roberts I., Schechter N.L., Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
- Mahon J., Lifschitz C., Ludwig T., Thapar N., Glanville J., Miqdady M. et al. The costs of functional gastrointestinal disorders and related signs and symptoms in infants: a systematic literature review and cost calculation for England. *BMJ Open*. 2017;7:e015594. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015594.
- Iacono G., Merolla R., D'Amico D., Bonci E., Cavataio F., Di Prima L. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. 2005;37(6):432–438. doi: 10.1016/j.dld.2005.01.009.
- Vandenplas Y., Abkari A., Bellaiche M., Benninga M., Chouraqui J.P., Çokura F. et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531–537. doi: 10.1097/MPG.0000000000000949.
- Canivet C., Hagander B., Jakobsson I., Lanke J. Infantile colic – less common than previously estimated? *Acta Paediatr*. 1996;85(4):454–458. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14060.x.
- Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatr*. 2007;96(9):1259–1264. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00428.x.
- Shamir R., St James-Roberts I., Di Lorenzo C., Burns A.J., Thapar N., Indrio F. et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(Suppl. 1):1–45. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a154ff.
- Räihä H., Lehtonen L., Huhtala V., Saleva K., Korvenranta H. Excessively crying infant in the family: mother-infant, father-infant and mother-father interaction. *Child Care Health Dev*. 2002;28(5):419–429. doi: 10.1046/j.1365-2214.2002.00292.x.
- Akman I., Kuşçu K., Özdemir N., Yurdakul Z., Solakoglu M., Orhan L. et al. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. *Arch Dis Child*. 2006;91(5):417–419. doi: 10.1136/adc.2005.083790.
- Delplanque B., Gibson R., Koletzko B., Lapillonne A., Strandvik B. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):8–17. doi: 10.1097/MPG.0000000000000818.
- Koletzko B. Human milk lipids. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(Suppl. 2):28–40. doi: 10.1159/000452819.
- Zou L., Pande G., Akoh C.C. Infant formula fat analogs and human milk fat: new focus on infant developmental needs. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7:139–165. doi: 10.1146/annurev-food-041715-033120.
- Breckenridge W.C., Marai L., Kuksis A. Triglyceride structure of human milk fat. *Can J Biochem*. 1969;47(8):761–769. doi: 10.1139/o69-118.
- Mattson F.H., Volpenhein R.A. The specific distribution of fatty acids in the glycerides of vegetable fats. *J Biol Chem*. 1961;236(7):1891–1894. Available at: <https://www.jbc.org/content/236/7/1891.full.pdf>.
- Iwasaki Y., Yamane T. Enzymatic synthesis of structured lipids. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2004;90:151–171. doi: 10.1007/b94196.
- Yaron S., Shachar D., Abramson L., Riskin A., Bader D., Litmanovitz I. et al. Effect of high β -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):376–381. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827e1ee2.
- Smilowitz J.T., Lebrilla C.B., Mills D.A., German J.B., Freeman S.L. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:143–169. doi: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721.
- Bode L., Jantscher-Krenn E. Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr*. 2012;3(3):383–391. doi: 10.3945/an.111.001404.
- Thurl S., Munzert M., Boehm G., Matthews C., Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev*. 2017;75(11):920–933. doi: 10.1093/nutrit/nux044.
- Newburg D.S., Ruiz-Palacios G.M., Morrow A.L. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:37–58. doi: 10.1146/annurev.nutr.25.050304.092553.
- Abrahams S.W., Labbok M.H. Breastfeeding and otitis media: A review of recent evidence. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:508–512. doi: 10.1007/s11882-011-0218-3.
- Downham M.A., Scott R., Sims D.G., Webb J.K., Gardner P.S. Breastfeeding protects against respiratory syncytial virus infections. *Br Med J*. 1976;2:274–276. doi: 10.1136/bmj.2.6030.274.
- Martin-Sosa S., Martin M.J., Hueso P. The sialylated fraction of milk oligosaccharides is partially responsible for binding to enterotoxigenic and uropathogenic *Escherichia coli* human strains. *J Nutr*. 2002;132(10):3067–3072. doi: 10.1093/jn/131.10.3067.
- Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014;20(2):159–166. doi: 10.1038/nm.3444.
- Donovan S.M., Comstock S.S. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(Suppl. 2):42–51. doi: 10.1159/000452818.
- Xiao L., van't Land B., van de Worp W.R.P.H., Stahl B., Folkerts G., Garssen J. Early-Life Nutritional Factors and Mucosal Immunity in the Development of Autoimmune Diabetes. *Front Immunol*. 2017;8:1219. doi: 10.3389/fimmu.2017.01219.
- Zuurveld M., van Witsenburg N.P., Garssen J., Folkerts G., Stahl B., van't Land B., Willemsen L.E.M. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:801. doi: 10.3389/fimmu.2020.00801.
- Meyrand M., Dallas D.C., Caillaud H., Bouvier F., Martin P., Barile D. Comparison of milk oligosaccharides between goats with and without the genetic ability to synthesize α_1 -casein. *Small Rumin Res*. 2013;113(2–3):411–420. doi: 10.1016/j.smallrumres.2013.03.014.
- Lara-Villoslada F., Debras E., Nieto A., Concha A., Gálvez J., López-Huertas E. et al. Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Clin Nutr*. 2006;25(3):477–488. doi: 10.1016/j.clnu.2005.11.004.
- Daddaoua A., Puerta V., Requena P., Martínez-Férez A., Guadix E., de Medina F.S. et al. Goat milk oligosaccharides are anti-inflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J Nutr*. 2006;136(3):672–676. doi: 10.1093/jn/136.3.672.
- Hess J.R., Greenberg N.A. The Role of nucleotides in the immune and gastrointestinal systems potential clinical applications. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):281–294. doi: 10.1177/0884533611434933.
- Buck R.H., Thomas D.L., Winship T.R., Cordle C.T., Kuchan M.J., Baggs G.E. et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development. *Pediatr Res*. 2004;56(6):891–900. doi: 10.1203/01.PDR.0000145577.03287.FA.
- Yau K.I., Huang C.-B., Chen W., Chen Sh.-J., Chou Y.-H., Huang F.-Y. et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36(1):37–43. doi: 10.1097/00005176-200301000-00009.
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). 2012b. Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA J*. 2012;10(3):2603. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2603.
- Jenness R. Composition and characteristics of goat milk. *J Dairy Sci*. 1980;63:1605–1630. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(80)83125-0.

36. Bevilacqua C., Martin P., Candalh C., Fauquant J., Piot M., Roucayrol A.M. et al. Goat's milk of defective alpha (sI)-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs. *J Dairy Res.* 2001;68(2):217–227. doi: 10.1017/S0022029901004861.
37. Haenlein G.F.W. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin Res.* 2004;51(2):155–163. doi: 10.1016/j.smallrumres.2003.08.010.
38. Xu M., Wei L., Dai Z., Zhang Y., Li Y., Wang J. Effects of goat milk-based formula on development in weaned rats. *Food Nutr Res.* 2015;59:28610. doi: 10.3402/fnr.v59.28610.
39. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63(1):113–121. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-113-121.
- Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Functional gastrointestinal disorders in the infants: diagnostics criteria and approaches to the dietary therapy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018;63(1):113–121. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-113-121.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: narine6969@mail.ru

Глотова Анастасия Павловна, педиатр, клинический ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: anglotova2014@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Pediatrics at the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: narine6969@mail.ru

Anastasiya P. Glotova, pediatrician, clinical resident of Pediatrics at the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: anglotova2014@yandex.ru

Взгляд оториноларинголога на место назальных сосудосуживающих препаратов в симптоматической терапии аллергического ринита у детей

Д.А. Тулупов^{1✉}, ORCID: 0000-0001-6096-2082, e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Е.П. Карпова¹, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

В.А. Грабовская², ORCID: 0000-0002-8239-9734, e-mail: vera.grabovskaya.61@mail.ru

В.Ф. Достиев², ORCID: 0000-0003-2332-406X, e-mail: quba-dost@yandex.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1

² Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Резюме

Введение. Аллергический ринит – одно из самых распространенных хронических заболеваний верхнего отдела дыхательных путей у детей. При современных возможностях, к сожалению, нет способа полного излечения от аллергического ринита. Без устранения контакта с причинным аллергеном, что чаще всего невозможно, лечение данного заболевания позволяет лишь контролировать проявление симптомов в определенной степени, улучшая качество жизни пациента. Одним из самых доступных и широко используемых методов контроля симптомов аллергического ринита является медикаментозная терапия. Как средство стартовой терапии у пациентов с легким и среднетяжелым течением аллергического ринита хорошо себя зарекомендовали топические антигистаминные препараты, позволяющие быстро уменьшить выраженность симптомов заболевания. Для усиления воздействия на симптом назальной обструкции предпочтение отдают комбинированным назальным препаратам, содержащим в своем составе как антигистаминный компонент, так и деконгестант.

Клинические случаи. В данной статье представлены три наиболее распространенных «портрета пациента» с аллергическим ринитом, в возрасте 3, 5 и 8 лет, при которых применение назального препарата на основе комбинации деконгестанта и антигистаминного средства продемонстрировало клиническую эффективность. В каждой клинической ситуации определен обоснованный выбор назального комбинированного препарата для симптоматической терапии аллергического ринита.

Заключение. На основе представленных литературных данных и разобранных клинических случаев сделан вывод, что топические комбинированные назальные препараты на основе антигистаминных средств и деконгестантов являются эффективным и безопасным средством стартовой симптоматической терапии аллергического ринита у детей.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, назальные сосудосуживающие препараты, антигистаминные назальные капли

Для цитирования: Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А., Достиев В.Ф. Взгляд оториноларинголога на место назальных сосудосуживающих препаратов в симптоматической терапии аллергического ринита у детей. *Медицинский совет.* 2020;(18):110–114. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-110-114.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Otorhinolaryngologist's view of the role of nasal vasoconstrictors in treating the symptoms of pediatric allergic rhinitis

Denis A. Tulupov^{1✉}, ORCID: 0000-0001-6096-2082, tulupov-rmapo@yandex.ru

Elena P. Karpova¹, ORCID: 0000-0002-8292-9635, edoctor@mail.ru

Vera A. Grabovskaya², ORCID: 0000-0002-8239-9734, e-mail: vera.grabovskaya.61@mail.ru

Vugar F. Dostiev², ORCID: 0000-0003-2332-406X, e-mail: quba-dost@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Filatov Children's City Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia

Abstract

Introduction. Allergic rhinitis is one of the most common chronic upper respiratory diseases in children. Unfortunately, modern science has not made sufficient progress to cure allergic rhinitis permanently. Without eliminating exposure to the causative allergen, which is most often impossible, the treatment of this disease allows patients to achieve only some degree of management of symptoms, improving the patient's quality of life. Pharmaceutical therapy is one of the most affordable and widely used methods for managing the symptoms of allergic rhinitis. Topical antihistamines are widely recognized as initial therapy in patients with mild to moderate allergic rhinitis, which may quickly lessen the severity of symptoms. To enhance the effect on the nasal obstruction symptom, preference is given to combination nasal drugs containing both an antihistamine and a decongestant.

Clinical cases. This article presents three most common "patient profiles" aged 3, 5 and 8 years with allergic rhinitis, which showed clinical efficacy of the use of nasal antihistamine and decongestant combination drugs. A rational choice of a nasal combination drug for the management of symptoms of allergic rhinitis is substantiated in each clinical situation.

Conclusion. The presented literature data and reviewed clinical cases has led the authors to conclude that topical combination nasal drugs containing antihistamines and decongestants are an effective and safe initial treatment of symptoms of pediatric allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis, children, nasal vasoconstrictors, antihistamine nasal drops

For citation: Tulupov D.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A., Dostiev V.F. Otorhinolaryngologist's view of the role of nasal vasoconstrictors in treating the symptoms of pediatric allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):110–114. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-110-114.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

У детей старше 5 лет и взрослых одной из самых частых причин насморка является аллергический ринит. До 25% детей в мире имеют периодические или постоянные симптомы аллергического ринита [1, 2]. В Российской Федерации, согласно официальным данным, распространенность аллергического ринита у детей составляет 10–40% от всей детской популяции в зависимости от региона [3]. По мнению ведущих экспертов, под воздействием ряда внешних факторов в ближайшие десятилетия будет отмечаться прогрессивный рост заболеваемости аллергическим ринитом [4].

Аллергический ринит оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни людей и достоверно повышает риск развития ряда таких респираторных заболеваний, как острый и хронический риносинусит, полипозный риносинусит, экссудативный средний отит [1, 4, 5]. У детей и подростков с аллергическим ринитом отмечают ухудшение успеваемости при обучении в образовательных учреждениях [1]. В одном из зарубежных исследований было показано, что дети, страдающие аллергическим ринитом, пропускают до 1,5 млн школьных часов ежегодно [6].

Основной проблемой аллергического ринита является то, что на сегодняшний день нет способа полного излечения человека от данного заболевания. Без устранения контакта с причинным аллергеном, что чаще всего невозможно, лечение данного заболевания позволяет лишь в той или иной степени контролировать проявление симптомов, улучшая качество жизни пациента [1].

Одним из самых доступных и широко используемых методов контроля симптомов аллергического ринита является медикаментозная терапия. Как аллерголог, так и врач общей практики или оториноларинголог должны порекомендовать пришедшему на прием пациенту с симптомами аллергического ринита лекарственные средства, которые позволят быстро улучшить его самочувствие [1].

Как средство «первой помощи» пациентам с легким и среднетяжелым течением аллергического ринита хорошо себя зарекомендовали топические антигистаминные препараты, позволяющие уменьшить выраженность симптомов заболевания уже через несколько минут после применения [7]. Для усиления воздействия на симптом назальной обструкции, который чаще всего определяет выраженность снижения качества жизни пациента, предпочтение отдают комбинированным назальным препаратам, содержащим в своем составе как антигистаминный компонент, так и деконгестант [8]. В практике российских

педиатров большую популярность имеет комбинированный препарат на основе α_1 -адреномиметика фенилэфрина и блокатора H1-гистаминовых рецепторов диметиндена малеата, выпускаемый в форме назальных капель Виброцил и назального аэрозоля Виброцил.

С целью иллюстрации возможностей симптоматической терапии аллергического ринита у детей комбинированным назальным препаратом фенилэфрина и диметиндена малеата приводим несколько клинических примеров из реальной практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

В начале августа 2020 г. на консультативный прием оториноларинголога пришли родители с ребенком 5 лет. Со слов родителей пациента, из анамнеза заболевания известно, что 2 дня назад ребенок приехал к родственникам на дачу. После прогулки по лугу у мальчика появился выраженный насморк: заложенность носа, водянистые выделения из носа, чихание. На фоне симптомов заболевания у ребенка отмечали незначительное нарушение ночного сна, без нарушения дневной активности. В качестве самолечения родители ребенка использовали назальные капли Виброцил (производство Novartis Consumer Health, Швейцария). После применения препарата отмечали значительное улучшение самочувствия ребенка и уменьшение выраженности назальных симптомов в течение 10–15 мин. Препарат использовали согласно инструкции 3 раза в день (во время бодрствования ребенка, утром днем и вечером, с интервалом около 6 ч). Подобные эпизоды ранее представители пациента отрицают. В анамнезе у ребенка пищевая аллергия в виде крапивницы на мед и цитрусовые. Ребенок не состоит на диспансерном учете у специалистов по поводу каких-либо врожденных и хронических заболеваний.

При осмотре: общее состояние ребенка удовлетворительное. Пациент активно жалоб не предъявляет, родителей пациента беспокоят сохранение у ребенка умеренной заложенности носа и периодические водянистые выделения из носа. Пациент в сознании, реакция на осмотр по возрасту, не лихорадит, менингеальных знаков нет. При передней риноскопии визуализируется скопление слизистого секрета в общих и нижних носовых ходах, слизистая розовая, умеренно отечная (последнее использование назальных деконгестантов около 10 ч назад). Носовое дыхание на момент осмотра умеренно затруднено. По данным фарингоскопии: ротоглотка симметричная, слизистая розовая, по задней стенке из носоглотки небольшое количество слизистого отделяемого, небные миндалины I степени, без наложений. При осмотре и ото-

скопии с двух сторон: околоушная область и структуры наружного уха не изменены, в наружном слуховом проходе отделяемого нет. Барабанная перепонка бледно-серая, с четкой визуализацией рукоятки и короткого отростка молоточка, световой конус четкий.

На основании жалоб пациента, данных анамнеза заболевания и данных клинического осмотра в качестве предварительного диагноза ребенку установлен «сезонный аллергический ринит, легкое течение».

Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение педиатра в условиях амбулаторно-поликлинического отделения, консультация аллерголога в плановом порядке для подтверждения диагноза и при необходимости проведение коррекции терапии; продолжить курсовое применение назальных капель на основе фенилэфрина и диметиндена малеата в течение ближайших 5–7 дней.

По данным наблюдения пациента в условиях поликлинического отделения известно, что назальные симптомы у ребенка в условиях города и при использовании средств симптоматического лечения полностью разрешились в течение недели. По данным обследования у аллерголога выявлена сенсibilизация пациента к сорным травам, установлен диагноз «сезонный аллергический ринит, легкое интермиттирующее течение».

Обоснованием к использованию комбинированных назальных препаратов в данном клиническом случае было то, что заболевание протекало в легкой форме без глазных симптомов, у пациента отмечали выраженный регресс клинических симптомов на фоне использования назальных капель на основе фенилэфрина и диметиндена малеата, что не потребовало назначения пероральных форм антигистаминных препаратов второго поколения. Симптоматическое лечение назальными препаратами, содержащими в качестве одного из компонентов деконгестант (в данном случае фенилэфрин), у пациента было ограничено 10 днями во избежание формирования медикаментозного ринита.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

В начале мая 2020 г. на консультативный прием оториноларинголога пришли родители с ребенком 7 лет. Со слов родителей пациента, из анамнеза заболевания известно, что в течение последних 2 лет в данное время года у пациента отмечается поллиноз, протекающий по типу риноконъюнктивита. Ребенок наблюдается у аллерголога с диагнозом «сезонный аллергический ринит, среднетяжелое течение», выявлена сенсibilизация к пыльце березы. Пациент первый год получил специфическую иммунотерапию. На период обострения аллергологом рекомендован прием препарата цетиризина внутрь, что позволяло прошлые годы на приемлемом уровне контролировать симптомы заболевания. В текущем году на фоне проводимой терапии у пациента отмечали значительное уменьшение выраженности глазных симптомов, зуда в носу/чихания, ринореи, но сохранилась заложенность носа, приносящая ребенку дискомфорт: ребенок плохо засыпает вечером, регулярно просыпается ночью.

По назначению педиатра пациенту выполнена рентгенограмма носоглотки, на которой выявлены аденоиды II степени, рекомендована консультация оториноларинголога для определения дальнейшей тактики лечения.

Ребенок не состоит на диспансерном учете у других специалистов по поводу каких-либо врожденных и хронических заболеваний.

При осмотре: общее состояние ребенка удовлетворительное. Пациент жалуется на затруднение носового дыхания, периодические выделения из носа. Пациент в сознании, реакция на осмотр адекватная, не лихорадит, менингеальных знаков нет. При передней риноскопии визуализируется небольшое количество слизистого секрета в общих и нижних носовых ходах, слизистая розовая, отечная, отмечается значительное увеличение передних концов нижних носовых раковин. Носовое дыхание на момент осмотра затруднено. После анемизации слизистой полости носа раствором деконгестанта в течение 5 мин было отмечено уменьшение размеров нижних носовых раковин и выраженности отека слизистой полости носа в целом, что сопровождалось нормализацией ощущения носового дыхания пациентом. По данным фарингоскопии: ротоглотка симметричная, слизистая розовая, по задней стенке из носоглотки небольшое количество слизистого отделяемого, небные миндалины I степени, без наложений. При осмотре и отоскопии с двух сторон: околоушная область и структуры наружного уха не изменены, в наружном слуховом проходе отделяемого нет. Барабанная перепонка бледно-серая, с четкой визуализацией рукоятки и короткого отростка молоточка, световой конус четкий.

Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение аллерголога и педиатра в условиях амбулаторно-поликлинического отделения; при сохранении выраженности или прогрессировании назальных симптомов в течение ближайших 7–10 дней на фоне проводимого лечения – повторная консультация оториноларинголога; продолжить курсовое применение препарата цетиризина, рекомендованное аллергологом; дополнительно рекомендовано эндоназальное применение (после проведения носового душа изотоническим солевым раствором и туалета полости носа) назального спрея Виброцил на основе фенилэфрина и диметиндена малеата в течение ближайших 7–10 дней, с кратностью и разовой дозой согласно инструкции препарата. Вопрос о необходимости проведения хирургического лечения (аденотомии) рассмотреть только при сохранении выраженной стойкой назальной обструкции вне периода поллиноза.

По данным наблюдения пациента в условиях поликлинического отделения известно, что назальные симптомы, включая заложенность носа, у ребенка при использовании средств симптоматического лечения значительно уменьшились в течение ближайших нескольких дней до уровня, не приносящего какой-либо дискомфорт пациенту, а по факту завершения периода цветения причинного аллергена разрешились полностью.

Обоснованием к использованию комбинированных назальных препаратов в данном клиническом случае было то, что общепринятая стартовая терапия поллиноза антигистаминными препаратами второго поколения

позволила качественно контролировать глазные и все назальные симптомы заболевания, кроме заложенности носа. Для купирования данного симптома были возможны два варианта: использование назальных деконгестантов (предпочтительнее в комбинации с топическими антигистаминными препаратами для синергизма действия) или применение интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС). Выбор в пользу комбинированного препарата фенилэфрина и диметиндена малеата был обусловлен наличием у пациента сенсibilизации только к одному аллергену с ожидаемым разрешением обострения в ближайшее время по факту окончания сезонной поллинозиса березы, а также более быстрым клиническим эффектом в купировании назальной обструкции при применении деконгестантов по сравнению с ИнГКС. Симптоматическое лечение назальными препаратами, содержащими в качестве одного из компонентов деконгестант (в данном случае фенилэфрин), у пациента было ограничено 7 днями во избежание формирования медикаментозного ринита.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

В середине февраля 2020 г. на консультативный прием оториноларинголога пришли родители с ребенком 8 лет. Со слов родителей пациента, из анамнеза заболевания известно, что около 3 дней назад «ребенок простудился», появился сильный насморк: выделения из носа, заложенность носа. Ребенок наблюдается у аллерголога с диагнозом «круглогодичный аллергический ринит, среднетяжелое течение», выявлена сенсibilизация к нескольким видам клещей домашней пыли, эпидермальным аллергенам кошки и собаки, пыльце березы и сорных трав. Для контроля симптомов заболевания пациент постоянно получает препарат дезлоратадина внутрь, в периоды поллиноза и острых респираторных вирусных инфекций в комбинации с ИнГКС, что позволяет поддерживать выраженность симптомов на приемлемом уровне. Последние 2 эпизода использования ИнГКС для купирования усиления симптомов ринита у ребенка на фоне простуды сопровождались выраженным ощущением сухости/жжения в полости носа, появлением геморрагического отделяемого в слизи при высмаркивании. Педиатром рекомендована консультация оториноларинголога.

Ребенок не состоит на диспансерном учете у других специалистов по поводу каких-либо врожденных и хронических заболеваний. В анамнезе аденоотомия около 5 лет назад.

При осмотре: общее состояние ребенка удовлетворительное. Пациент жалуется на затруднение носового дыхания, периодические выделения из носа. Пациент в сознании, реакция на осмотр адекватная, не лихорадит, менингеальных знаков нет. При передней риноскопии визуализируется небольшое количество слизистого секрета в общих и нижних носовых ходах, слизистая гиперемированная, отечная, отмечается значительное увеличение передних концов нижних носовых раковин. Слизистая в каудальном отделе перегородки носа с явлениями атрофии.

Носовое дыхание на момент осмотра затруднено. После анемизации слизистой полости носа раствором деконгестанта в течение 5 мин было отмечено уменьшение размеров нижних носовых раковин и уменьшение выраженности отека слизистой полости носа в целом, что сопровождалось нормализацией ощущения носового дыхания пациентом. По данным фарингоскопии: ротоглотка симметричная, слизистая умеренно гиперемирована, по задней стенке из носоглотки небольшое количество слизистого отделяемого, небные миндалины II степени, без наложений. При осмотре и отоскопии с двух сторон: околоушная область и структуры наружного уха не изменены, в наружном слуховом проходе отделяемого нет. Барабанная перепонка бледно-серая, с четкой визуализацией рукоятки и короткого отростка молоточка, световой конус четкий.

На основании жалоб пациента, данных анамнеза заболевания и данных клинического осмотра ребенку установлен диагноз «острый назофарингит (предположительно вирусной этиологии), передний атрофический ринит, круглогодичный аллергический ринит, среднетяжелое течение».

Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение педиатра в условиях амбулаторно-поликлинического отделения; при сохранении выраженности или прогрессировании назальных симптомов в течение ближайших 7–10 дней на фоне проводимого лечения – повторная консультация оториноларинголога; продолжить курсовое применение препарата дезлоратадина, рекомендованное аллергологом; дополнительно рекомендовано при наличии выраженной заложенности носа эндоназальное применение (после проведения носового душа изотоническим солевым раствором и туалета полости носа) назального спрея на основе фенилэфрина и диметиндена малеата в течение ближайших 7 дней, с кратностью и разовой дозой согласно инструкции препарата; рекомендовано воздержаться от применения ИнГКС во избежание усиления атрофических изменений слизистой перегородки носа; консультация аллерголога в плановом порядке для решения вопроса о коррекции комбинированной терапии на периоды поллиноза (предположительно замены ИнГКС на антилейкотриеновые препараты).

По данным наблюдения пациента в условиях поликлинического отделения известно, что назальные симптомы, включая заложенность носа, у ребенка при использовании средств симптоматического лечения значительно уменьшились в течение ближайших нескольких дней до уровня, не приносящего какой-либо дискомфорт пациенту. Используемое топическое средство симптоматической терапии (назальный гель на основе фенилэфрина и диметиндена малеата) не приносило пациенту какого-либо дискомфорта.

Выбор в пользу назального спрея на основе фенилэфрина и диметиндена малеата в данном клиническом случае был обоснован наличием атрофических изменений на слизистой перегородке носа. Пациенты с клиникой атрофического ринита обычно предъявляют жалобы на жжение, ощущение сухости в носу в ответ на применение традиционных форм назальных препаратов, содержащих антисептики-консерванты и/или ИнГКС. Симптоматическое

лечение назальными препаратами, содержащими в качестве одного из компонентов деконгестант (в данном случае фенилэфрин), у пациента было ограничено 7 днями во избежание формирования медикаментозного ринита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, являясь широко распространенным заболеванием, аллергический ринит был и остается злободневной проблемой в педиатрической практике. Несмотря на возможности современной специфической иммунотерапии и разработанные образовательные программы для пациентов с аллергическим ринитом, средства медикамен-

тозной терапии продолжают играть важнейшую роль в симптоматическом лечении. При соблюдении общепринятых правил (использование после проведения туалета полости носа, соблюдение разовой дозы, кратности использования в течение суток и длительности возможно-го курса, указанного в инструкции препарата) топические комбинированные назальные препараты на основе антигистаминных средств и деконгестантов являются эффективными и безопасными средством стартовой симптоматической терапии аллергического ринита у детей.



Поступила / Received 05.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2020

Принята в печать / Accepted 28.09.2020

Список литературы / References

1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togais A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(S86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
2. Padjas A., Kehar R., Aleem S., Mejza F., Bousquet J., Schunemann H.J., Brozek J.L. Methodological rigor and reporting of clinical practice guidelines in patients with allergic rhinitis: QuGAR study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):777–783. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.029.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А. и др. *Аллергический ринит у детей: клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%90%D0%A0%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.%2026.10.2016.v2_%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80_2.08.17.pdf.
4. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaikov R.M., Ilina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A. et al. *Pediatric allergic rhinitis: clinical guidelines*. М.; 2016. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%90%D0%A0%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.%2026.10.2016.v2_%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80_2.08.17.pdf.
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464. Available at: https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_29.pdf.
6. Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy*. 1996;51(4):232–237. doi: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04598.x.
7. Roberts G., Hatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
8. РАДАР. *Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините*. 2-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 80 с. Режим доступа: http://ipenat.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR_20181.pdf.
RADAR. *Pediatric allergic rhinitis: guidelines and algorithm for the treatment of pediatric allergic rhinitis*. 2nd ed. Moscow: Original-maket; 2017. 80 p. (In Russ.) Available at: http://ipenat.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR_20181.pdf.

Информация об авторах:

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1; e-mail: edocor@mail.ru

Грабовская Вера Александровна, врач-оториноларинголог, заведующая отделением оториноларингологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; e-mail: vera.grabovskaya.61@mail.ru

Достиев Вугар Фазиль-оглы, врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; e-mail: quba-dost@yandex.ru

Information about the authors:

Denis A. Tulupov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Pediatric Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Elena P. Karpova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Paediatric Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: edocor@mail.ru

Vera A. Grabovskaya, otorhinolaryngologist, Head of the Department of Otorhinolaryngology, State Budgetary Healthcare Institution "Filatov Children's City Clinical Hospital"; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; e-mail: vera.grabovskaya.61@mail.ru

Vugar F. Dostiev, otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology, State Budgetary Healthcare Institution "Filatov Children's City Clinical Hospital"; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; e-mail: quba-dost@yandex.ru

Клиническая эффективность препарата меполизумаб в терапии тяжелой эозинофильной астмы у детей

В.В. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru

А.А. Астаповский¹, ORCID: 0000-0002-7430-3341, e-mail: a.astapovskii@gmail.com

С.Ю. Сереброва^{1,2,✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

И.А. Комиссаренко³, ORCID: 0000-0001-5621-2721

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма у детей остается серьезной проблемой, которая обусловлена высокой летальностью, побочными эффектами от терапии высокими дозами глюкокортикостероидов и значительной экономической нагрузкой на систему здравоохранения. Согласно статистическим данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 г. в России зарегистрировано 1028,6 случая БА на 100 000 детского населения до 14 лет. В статье представлены современные сведения о патогенезе бронхиальной астмы, причины развития терапевтически резистентной астмы, участие интерлейкина-5 (ИЛ-5) и его роль в развитии эозинофильной астмы. Описанные исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность использования антиИЛ-5 в качестве дополнительной терапии к стандартным схемам лечения эозинофильной бронхиальной астмы и при плохом ее контроле. Меполизумаб на сегодняшний день является наиболее широко изученным препаратом данной группы. Он статистически значимо снижает уровень эозинофилов в мокроте, уменьшает количество обострений и госпитализаций, способствует сокращению потребности в поддерживающей терапии глюкокортикостероидами. В результате проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых меполизумаб продемонстрировал эффективность и безопасность у детей 6 лет и старше, эксперты ведущих мировых организаций одобрили его применение для лечения тяжелой эозинофильной астмы у детей, что делает этот препарат единственным на сегодняшний день разрешенным к применению у пациентов в данной возрастной категории. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной продолжительности и долгосрочной терапевтической эффективности у детей.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, меполизумаб, эозинофилы, интерлейкин-5, дети

Для цитирования: Дроздов В.В., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Ших Е.В., Комиссаренко И.А. Клиническая эффективность препарата меполизумаб в терапии тяжелой эозинофильной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):115–121. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-115-121.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy of mepolizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma in children

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Alexander A. Astapovskiy¹, ORCID: 0000-0002-7430-3341, e-mail: a.astapovskii@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2,✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Evgenia V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

Irina A. Komissarenko³, ORCID: 0000-0001-5621-2721

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Severe bronchial asthma in children remains a serious problem, which is caused by high mortality, side effects from therapy with high doses of glucocorticosteroids and a significant consumption of health resources. According to statistics from the Monitoring, Analysis and Strategic Health Development Department of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1028.6 BA cases per 100,000 children under 14 years of age were registered in Russia in 2017. The article presents modern data on the pathogenesis of bronchial asthma, causes of therapy-resistant asthma, participation of interleukin-5 (IL-5) in the development of eosinophilic inflammation. Research data demonstrate the safety and effectiveness of anti-IL-5 therapy as a supplement to standard treatment for severe eosinophilic bronchial asthma and its poor control. Mepolizumab is the most widely researched anti-IL-5 monoclonal drug. It statistically significantly reduces the level of eosinophils in sputum, reduces

the frequency of exacerbations and hospitalizations helps reduce maintenance therapy with glucocorticosteroids. As a result of randomized, placebo-controlled trials mepolizumab has been shown effective and safe in children 6 years of age and older, experts of leading world organizations approved its use for the treatment of severe eosinophilic asthma in children, what makes this drug the only one currently approved for use in patients in this age profile. However, further studies are needed to determine the optimal duration and long-term therapeutic efficacy in children.

Keywords: severe asthma, mepolizumab, eosinophils, interleukin-5, children

For citation: Drozdov V.N., Astapovskiy A.A., Serebrova S.Yu., Shikh E.V., Komissarenko I.A. Clinical efficacy of mepolizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):115–121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-115-121.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, которое проявляется такими симптомами, как свистящие хрипы, одышка, ощущение заложенности в груди и кашель, которые изменяются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельностью обструкции дыхательных путей¹.

БА – одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, которое есть у около 334 млн человек во всем мире [1]. В Российской Федерации, согласно недавно проведенному эпидемиологическому исследованию, распространенность БА среди взрослых достигает 6,9%, среди детей и подростков – около 10% [2]. В большинстве стран число больных БА, особенно детей, ежегодно увеличивается. Например, в 2014 г. доля диагностированных больных с БА составила 15–20% от общего числа пациентов (961 на 100 тыс. населения) [3]. Согласно статистическим данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 г. в России зарегистрировано 1028,6 случаев БА на 100 000 детского населения до 14 лет [4].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Большинство детей с БА, протекающей в легкой или средней форме, хорошо реагирует на стандартную терапию с достижением хорошего контроля над симптомами с помощью низких или средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов, однако примерно у 5% пациентов БА протекает в тяжелой форме. Тяжелая астма – это астма, не контролируемая должным образом методами, которые используются на 4-й и 5-й ступенях, согласно руководящим принципам GINA (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: <https://ginasthma.org/>). По некоторым данным, тяжелая, трудно контролируемая БА встречается в 5–10% всех случаев заболевания. Такая астма существенно снижает качество жизни детей и их родителей и значительно увеличивает затраты здравоохранения на лечение

заболевания². Данный вариант астмы, согласно исследовательской программе по изучению тяжелой БА (Severe Asthma Research Program – SARP), подразделяется на два эндотипа: БА, обусловленная воспалением 2-го типа (T2-астма), и БА, не связанная с воспалением 2-го типа (не T2-астма). Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей – это, как правило, проявление T2-эндотипа, который реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (атопическая эозинофильная БА) и/или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2 (неатопическая эозинофильная астма). Помимо данных эндотипов, у детей выделяют 3 фенотипа воспаления дыхательных путей: эозинофильное, нейтрофильное и пауцигранулоцитарное воспаления [5]. Эозинофильное воспаление индуцируется благодаря ИЛ-5, который необходим для созревания, накопления и активации эозинофилов. Данный цитокин продуцируется главным образом Th2-клетками и в меньшей степени ILC2-клетками [6, 7]. Необходимо отметить, что тяжелая БА включает 2 подтипа [8, 9]. Выделяют трудную для лечения неконтролируемую астму и астму, терапевтически резистентную к терапии. Диагноз «терапевтически резистентная астма (ТРА)» считается обоснованным только в том случае, когда не удается достичь контроля за симптомами с помощью стандартной терапии и устранены все внешние причины: некорректный диагноз, низкая приверженность к терапии, сопутствующая патология, факторы окружающей среды, психологические факторы. Американское торакальное общество в 2000 г. впервые опубликовало критерии терапевтически резистентной астмы (ТРА): для постановки диагноза достаточно одного большого критерия в сочетании с двумя малыми критериями (табл.)³.

Существует несколько причин, которые приводят к развитию ТРА у детей. Например, некоторые мутации в гене β 2-адренорецептора (ADRB2), а также в гене глюкокортикоидного рецептора (NR3C1). У таких пациентов при назначении глюкокортикостероидов возможно развитие резистентности к ним, а при назначении β 2-агонистов – отсутствие бронходилатирующего эффекта. Однако результаты исследований довольно противоречивы [10, 11]. В настоящий момент большую роль в развитии ТРА играют эозинофильное воспаление, Th2-клетки и оксидативный

¹ Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available at: <http://www.ginasthma.org>.

² Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in the US. Available at: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/>.

³ Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. 2000;162(6):2341–2351. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00.

● **Таблица.** Диагностические критерии терапевтически резистентной астмы

● **Table.** Diagnostic criteria for therapy resistant asthma

Большие критерии	Малые критерии
1. Потребность в применении системных глюкокортикостероидов > 50% времени 2. Необходимость использования высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (≥ 1260 мкг/сут беклометазона или эквивалентные дозы других ИКС)	1. Ежедневная потребность в длительно действующих бета2-агонистах, теофиллине, антилейкотриеновых препаратах 2. Ежедневные симптомы астмы, требующие применения короткодействующих бета2-агонистов 3. Сохраняющаяся бронхиальная обструкция (объем форсированного выдоха (ОФВ1) < 80%, дневная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) > 20%) 4. ≥ 1 вызова скорой помощи за последний год 5. ≥ 3 курсов системных глюкокортикостероидов за последний год 6. Быстрое обострение астмы при уменьшении на $\leq 25\%$ дозы ингаляционных или системных глюкокортикостероидов 7. Жизнеугрожающие события, связанные с астмой в прошлом

стресс [12]. Th2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Данные цитокины экспрессируются у пациентов с астмой в дыхательных путях и снижают аффинность глюкокортикоидных рецепторов, кроме того, они усиливают экспрессию ингибитора глюкокортикоидного рецептора (GRb). Данные механизмы относятся к так называемой «цитокиновой гипотезе» развития ТРА [12]. Возможно, еще одной из причин ТРА может быть альтернативный сплайсинг глюкокортикоидных рецепторов, который приводит к генерации глюкокортикоидных рецепторов типа- β , не способных образовывать с молекулой кортикостероида комплекс «лиганд – рецептор» [13]. Также отмечалось, что дети с ТРА имели более низкий сывороточный уровень витамина D, чем дети с легкой или средней формой БА. Кроме того, более низкие уровни витамина D были напрямую связаны с тяжестью течения астмы, частотой обострения симптомов, сниженной чувствительностью к терапии глюкокортикостероидами [14]. Помимо всего прочего, дети с ТРА (>85%) имеют множественную сенсibilизацию к аэроаллергенам, выраженное эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей [15]. Отличительной особенностью эозинофилии у детей при ТРА является то, что она сохраняется, несмотря на лечение высокими дозами глюкокортикостероидов. Даже после внутримышечного введения триамцинолона у некоторых детей отмечается постоянная эозинофилия мокроты [16]. Согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma) и национальным программным документам, у детей до 6 лет препаратами контролирующей терапии являются ингаляционные глюкокортикостероиды и антилейкотриеновые препараты, а у детей старше 6 лет могут быть дополнительно использованы длительно действующие β -миметики, тiotропиум бромид и препараты таргетной терапии. У детей с тяжелой

неконтролируемой астмой старше 6 лет в качестве контролирующей терапии до появления биологических препаратов применяли главным образом высокие дозы ингаляционных и системных глюкокортикостероидов в комбинации с длительно действующими β -миметиками и антилейкотриеновыми препаратами. Но даже такой терапии было недостаточно для достижения желаемого контроля за симптомами астмы. Кроме того, как было отмечено выше, к глюкокортикостероидам иногда присутствует врожденная резистентность, которая приводит к неэффективности терапии. Также не стоит забывать, что высокие дозы данных препаратов у детей могут вызвать побочные эффекты, среди которых задержка роста и подавление функции надпочечников [17]. В таком случае в качестве дополнительной терапии могут выступать биологические препараты моноклональных антител к молекулам цитокина, в частности к ИЛ-5.

ВЛИЯНИЕ ИЛ-5 НА РАЗВИТИЕ ТЯЖЕЛОЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ АСТМЫ

Как уже было сказано выше, ИЛ-5 представляет собой гомодимерный цитокин, принадлежащий к семейству гематопозитического фактора роста. Он секретируется главным образом активированными Т-хелперами 2-го типа, в меньшей степени врожденными лимфоидными клетками 2-го типа и тучными клетками [18]. ИЛ-5 оказывает плеiotропное действие на иммунную систему, но прежде всего влияет на хемотаксические, фагоцитарные и цитотоксические свойства эозинофилов, индукцию высвобождения эозинофильного катионного белка, эозинофилсвязанного нейротоксина, эозинофильной пероксидазы. Эозинофилы модулируют воспалительный процесс, продуцируя большое количество различных факторов, таких как щелочные белки, липидные медиаторы, цитокины и супероксид-анионы [19]. Свои биологические эффекты ИЛ-5 реализовывает через взаимодействие с рецептором (IL-5R), который состоит из 2 субъединиц [19]. Еще в 1990-х годах было продемонстрировано развитие выраженной эозинофилии крови и эозинофильной инфильтрации легких у трансгенных мышей со сверхэкспрессией ИЛ-5 [20]. Одновременно с этим M. Azzawi et al. сообщили, что активированные Т-клетки, которые, по-видимому, являются источником ИЛ-5, были обнаружены в дыхательных путях у людей, страдающих астмой [21]. В последующие несколько лет в нескольких исследованиях было отмечено, что ИЛ-5 занимает центральную роль в развитии воспаления легких. Например, P.S. Foster et al. [22] продемонстрировали, что у мышей, дефицитных по ИЛ-5, отсутствует гиперреактивность дыхательных путей даже после воздействия вдыхаемого аллергена. Все эти данные привели к пониманию того, что ИЛ-5 играет важнейшую роль в развитии гиперреактивности и воспаления легких, а значит, путем подавления активности ИЛ-5 возможно патогенетически повлиять на развитие тяжелой эозинофильной астмы. Начали разрабатываться новые молекулы, ингибирующие ИЛ-5. Первой такой молекулой стало моноклональное антитело, названное впоследствии меполизумабом.

НОВАЯ МОЛЕКУЛА МЕПОЛИЗУМАБ

Первоначальное исследование, которое было опубликовано в 2000 г., дало противоречивые результаты, и несколько авторов поставили под сомнение эффективность новой молекулы в лечении астмы [23]. В другом исследовании пациенты с персистирующей БА получали ежемесячно меполизумаб в дозе 250 или 750 мг в течение 3 мес. По истечении данного времени у них значительно не снизилась частота обострений, не изменился ОФВ₁, не улучшалось общее качество жизни [24]. Связанно это было, вероятнее всего, с неоднородностью исследуемых групп и с неподходящим фенотипом астмы. Впоследствии сама методика проведения исследования подверглась критике, что в конечном итоге привело к изменениям в протоколах клинических исследований [25]. Только когда был выявлен «эозинофильный фенотип» астмы, можно было правильно подобрать группу пациентов для проведения клинического исследования. Первое подобное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование провели P. Haldar et al. [26]. В исследовании приняли участие 61 пациент с рефрактерной эозинофильной бронхиальной астмой. Пациенты были поделены на 2 группы, одна из которых получала меполизумаб, а другая – плацебо в течение 1 года.

После анализа полученных результатов авторы отметили, что в группе меполизумаба было значительно меньше обострений, чем в группе плацебо (ОР 0,57; 95% ДИ 0,32–0,92; $p = 0,02$). В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 20 пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, которые принимали системные глюкокортикостероиды [27]. Их так же, как и в предыдущем исследовании, разделили на две группы: основную и контрольную. После окончания исследования авторы отметили, что в основной группе было лишь 1 обострение за весь период наблюдения, в то время как в группе плацебо их было 12. Также у пациентов, которые получали меполизумаб, удалось снизить дозу системных глюкокортикостероидов в среднем на $84 \pm 34\%$ от максимально возможной дозы по сравнению с $47 \pm 40,5\%$ в группе плацебо ($p = 0,04$) [27]. Учитывая успех прошлых испытаний, было начато более крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование «DREAM» [28]. В нем наблюдался 621 пациент с тяжелой астмой и выраженной эозинофилией мокроты. После проведенного исследования авторы получили следующие результаты: в группе, которая получала меполизумаб 75 мг, количество обострений снизилось на 48% (95% ДИ 31–61%; $p < 0,0001$), в группе получавшей 250 мг количество обострений снизилось на 39% (95% ДИ 19–54%; $p = 0,0005$), а в группе получавшей 750 мг количество обострений снизилось на 52% (95% ДИ 36–64%; $p < 0,0001$). В другом плацебо-контролируемом исследовании (SIRIUS) оценивали возможность снижения дозы системных глюкокортикостероидов у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой на фоне применения меполизумаба [29]. Всего в исследовании приняли участие 135 пациентов, которых разделили на 2 группы: одна

группа получала меполизумаб в течение 20 нед., другая была контрольной. Полученные результаты демонстрируют, что вероятность снижения дозы глюкокортикостероидов в группе меполизумаба была выше в 2,39 раза, чем в группе контроля (95% ДИ 1,25–4,56; $p = 0,008$). Среднее процентное снижение дозы составило 50% от исходной в группе меполизумаба по сравнению с отсутствием снижения дозы в группе плацебо. H. Ortega et al. в 2014 г. провели одно из последних крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с препаратом меполизумаб (MENZA) [30]. В нем приняли участие 576 пациентов, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа принимала 75 мг препарата внутривенно, 2-я группа – 100 мг подкожно, а 3-я группа принимала плацебо. После получения результатов было выявлено, что частота обострений была ниже на 47% в группе получающей меполизумаб внутривенно и на 53% ниже в группе подкожного применения по сравнению с группой плацебо. Средний прирост ОФВ₁ составил примерно 100 мл в группах получающих меполизумаб [30]. Вышеуказанные исследования предоставили убедительные доказательства эффективности и безопасности меполизумаба для экспертов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA, которые в 2015 г. одобрили меполизумаб для использования у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой. Таким образом, меполизумаб стал первым в мире зарегистрированным ингибитором ИЛ-5⁴.

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1), которое обладает высоким сродством и специфичностью к ИЛ-5. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 посредством блокирования связывания ИЛ-5 с альфа-цепью рецепторного комплекса, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов [31, 32]. Исследования показали, что меполизумаб может снижать уровень эозинофилов в крови на 50% от исходного уровня уже через 24 ч после введения [33]. Снижение уровня эозинофилов в крови и/или мокроте наблюдалось при различных путях введения препарата (внутривенным или подкожным). Например, в 12-недельном открытом исследовании, в котором 70 пациентов с эозинофильной астмой получали подкожный меполизумаб 12,5 мг, 125 мг, 250 мг или внутривенный 75 мг 1 раз в 4 нед., было продемонстрировано дозозависимое снижение количества эозинофилов в крови. Причем было установлено, что при подкожном введении 11 и 99 мг 1 раз в 4 нед. происходит снижение на 50% и 90% эозинофилов в крови от исходного уровня соответственно [34]. В соответствии с возможными иммуногенными свойствами белковых и пептидных препаратов, у пациентов после проведения терапии могут появиться антитела к меполизумабу. Например, в плацебо-контролируемых исследованиях антитела к меполизумабу были обнаружены

⁴ FDA approved drug products: Nucala; 2015 [cited February 6, 2017]. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=report.page>.

у 15 человек (6%) из 260. Антитела к меполизумабу не оказывали влияния на фармакокинетику и фармакодинамику у большинства пациентов, также не было отмечено корреляции между титрами антител и уровнем эозинофилов в крови [33]. Меполизумаб предназначен только для подкожного введения. Его можно вводить в область плеча, бедра или живота. После введения меполизумаб всасывается медленно и достигает максимальной концентрации в диапазоне 4–8 дней⁵. Биодоступность препарата составляет 74–80% при введении в область плеча, 64% – в область живота и 71% – в область бедра⁶. Примечательно, что 100 мг подкожного введения препарата по биодоступности эквивалентно 75 мг внутривенного введения [34]. Период полувыведения составляет 16–22 дня. По данным фармакокинетического анализа, фармакокинетика меполизумаба не зависит от возраста и пола и не требует коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина 50–80 мл/мин. Данные по пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин ограничены. Меполизумаб метаболизируется под воздействием протеолитических ферментов, которые широко распространены не только в печени, но и во всем организме⁷. Следует отметить, что с 2019 г. меполизумаб рекомендован к включению в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и федеральную программу по обеспечению необходимыми лекарственными средствами⁸. Кроме меполизумаба, на сегодняшний день существует еще 2 лекарственных препарата, которые применяются для лечения тяжелой эозинофильной астмы: это реслизумаб и бенрализумаб [35]. Реслизумаб является вторым зарегистрированным препаратом, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело с высоким сродством и специфичностью к ИЛ-5 [36]. Он обладает схожей эффективностью и безопасностью с меполизумабом у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой [37]. Но в отличие от меполизумаба препарат не одобрен для пациентов младше 18 лет, т. к. не показал значимой эффективности у пациентов в возрасте 12–17 лет [36]. Кроме того, в отличие от меполизумаба, вся доза которого вводится одномоментно подкожно, реслизумаб вводится внутривенно в виде 25–50-минутных инфузий, что технически сложнее, т. к. не позволяет использовать препарат в домашних условиях. Также необходимо отметить, что доза реслизумаба рассчитывается на массу пациента, что несколько увеличивает риски неправильного дозирования препарата⁹. Бенрализумаб представляет собой антиэозинофильное гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело. В отличие от меполизумаба и реслизумаба, он связывается не с ИЛ-5, а с альфа-субъединицей рецептора (IL-5R α), который находится на поверхности эозинофилов и базо-

филов¹⁰. Бенрализумаб сопоставим с меполизумабом и реслизумабом по безопасности и эффективности, так же, как и меполизумаб, вводится подкожно [38]. В отличие от реслизумаба препарат разрешен к применению у детей, но стоит отметить, что возраст, с которого его можно применять, составляет 12 лет и старше, в то время как меполизумаб начиная с сентября 2019 г. разрешен к применению у детей с 6-летнего возраста. Еще одним преимуществом меполизумаба перед другими препаратами данной группы является то, что FDA одобрило его применение в домашних условиях с помощью автоинъектора¹¹.

МЕПОЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Как уже было сказано выше, меполизумаб – единственный препарат из группы ингибиторов ИЛ-5, который одобрен для использования у детей с 6 лет и старше. Чтобы препарат получил одобрение на использование в этой возрастной группе, было проведено открытое исследование, в котором оценивали фармакодинамику и фармакокинетику меполизумаба при подкожном введении у детей 6–11 лет с тяжелой эозинофильной астмой, у которых количество эозинофилов в крови было ≥ 300 клеток/мкл [39]. Во включавшем 2 этапа исследовании приняли участие 36 детей. На первом этапе оценивались фармакокинетика и фармакодинамика препарата, на втором – долгосрочная безопасность в течение 52 нед. Меполизумаб вводили 3 раза каждые 4 нед., при этом период активного лечения составлял 12 нед. Детей разделили на 2 группы в зависимости от массы тела. В одной группе, в которой были дети с массой ≥ 40 кг, меполизумаб назначался по 100 мг, в другой группе включавшей детей с массой ≤ 40 кг препарат назначался по 40 мг. После завершения исследования и проведения статистического анализа исследователи обнаружили, что к 12-й нед. количество эозинофилов в крови снизилось в среднем на 88,5% от исходного уровня в группе, где меполизумаб применялся в дозе 40 мг (до 42 клеток/мкл 95% ДИ 26,67) и на 83,4% в группе, где препарат назначался по 100 мг (до 55 клеток/мкл 95% ДИ 31,97). Кроме снижения количества эозинофилов, отмечалось улучшение контроля над симптомами астмы по данным заполняемых вместе с пациентами специальных опросников (ACQ-7 и C-ACT), что свидетельствует о том, что добавление меполизумаба к стандартной терапии улучшает контроль над симптомами астмы. В конечном итоге авторы пришли к выводу, что дополнительная терапия меполизумабом у детей 6–11 лет с тяжелой эозинофильной астмой обладает сопоставимой эффективностью и безопасностью с аналогичной терапией у взрослых, позволяя значительно улучшить контроль за симптомами [39].

⁵ GlaxoSmithKline. Nucala (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use: US prescribing information. Approved: September 2019. Available at: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL.PDF.

⁶ Ibid.

⁷ Ibid.

⁸ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-п. Режим доступа: <http://base.garant.ru/72861778/>.

⁹ Teva. Cinqair (reslizumab) prescribing information. Available at: <https://www.cinqair.com/globalassets/cinqair/prescribinginformation.pdf>.

¹⁰ AstraZeneca. Fasenra (benralizumab) prescribing information. Available at: https://www.azpi-central.com/fasenra/fasenra_pi.pdf#page=1.

¹¹ GlaxoSmithKline. Nucala (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use: US prescribing information. Approved: September 2019. Available at: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL.PDF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тяжелые эозинофильные формы бронхиальной астмы у детей сложно поддаются лечению. Меполизумаб является наиболее изученным антиИЛ-5-моноклональным препаратом, предназначенным для лечения таких форм БА. Количество и качество проведенных исследований демонстрируют, что препарат статистически значительно снижает частоту обострений и способствует сни-

жению интенсивности поддерживающей терапии глюкокортикостероидами. По данным рандомизированных клинических исследований, меполизумаб продемонстрировал высокий профиль эффективности и безопасности у детей 6 лет и старше с тяжелой эозинофильной астмой, что позволяет использовать его у данной категории пациентов. 

Поступила / Received 12.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2020

Принята в печать / Accepted 10.08.2020

Список литературы / References

- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/copd.s67285.
- Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal*. 2018;28(3):341–358. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
- Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубева Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. *Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году: статистические материалы*. Ч. VI. 2018. 144 с. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god>.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X. et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. doi: 10.1164/rccm.200906-0896oc.
- Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Int Med*. 2015;279(2):192–204. doi: 10.1111/joim.12382.
- Fitzpatrick A.M., Jackson D.J., Mauger D.T., Boehmer S.J., Phipatanakul W., Sheehan W.J. et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1608–1618.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.028.
- Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):489–500. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.022.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Vottero A., Kino T., Combe H., Lecomte P., Chrousos G.P. A Novel, C-Terminal Dominant Negative Mutation of the GR Causes Familial Glucocorticoid Resistance through Abnormal Interactions with p160 Steroid Receptor Coactivators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2658–2667. doi: 10.1210/jcem.87.6.8520.
- Israel E., Drazen J.M., Liggett S.B., Boushey H.A., Cherniack R.M., Chinchilli V.M. et al. Effect of Polymorphism of the $\beta(2)$ -Adrenergic Receptor on Response to Regular Use of Albuterol in Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124(1–3):183–186. doi: 10.1159/000053705.
- Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):636–645. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1564.
- Gagliardo R., Chanez P., Vignola A.M., Bousquet J., Vachier I., Godard P. et al. Glucocorticoid Receptor α and β in Glucocorticoid Dependent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):7–13. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9911032.
- Gupta A., Sjoukes A., Richards D., Banya W., Hawrylowicz C., Bush A., Saglani S. Relationship between Serum Vitamin D, Disease Severity, and Airway Remodeling in Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1342–1349. doi: 10.1164/rccm.201107-1239oc.
- Saglani S., Lloyd C.M. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1796–1804. doi: 10.1183/13993003.01196-2014.
- Bossley C.J., Fleming L., Ullmann N., Gupta A., Adams A., Nagakumar P. et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):413–420.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1347.
- Hossny E., Rosario N., Lee B.W., Singh M., El-Ghoneimy D., Soh J., Le Souef P. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J*. 2016;9:26. doi: 10.1186/s40413-016-0117-0.
- Milburn M., Hassell A.M., Lambert M.H., Jordan S.R., Proudfoot A.E., Graber P., Wells T.N.A. A novel dimer configuration revealed by the crystal structure at 2.4 Å resolution of human interleukin-5. *Nature*. 1993;363(6425):172–176. doi: 10.1038/363172a0.
- Kouro T., Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol*. 2009;21(12):1303–1309. doi: 10.1093/intimm/dxp102.
- Dent L.A., Strath M., Mellor A.L., Sanderson C.J. Eosinophilia in transgenic mice expressing interleukin 5. *J Exp Med*. 1990;172(5):1425–1431. doi: 10.1084/jem.172.5.1425.
- Azzawi M., Bradley B., Jeffery P.K., Frew A.J., Wardlaw A.J., Knowles G. et al. Identification of Activated T Lymphocytes and Eosinophils in Bronchial Biopsies in Stable Atopic Asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1407–1413. doi: 10.1164/ajrccm/142.6_pt_1.1407.
- Foster P.S., Hogan S.P., Ramsay A.J., Matthaei K.I., Young I.G. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med*. 1996;183(1):195–201. doi: 10.1084/jem.183.1.195.
- Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J., Diamant Z., O'Connor B.J., Walls C.M. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144–2148. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03496-6.
- Flood-Page P., Swenson C., Faierman I., Matthews J., Williams M., Brannick L. et al. A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Moderate Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-085oc.
- Powell C., Milan S.J., Dwan K., Bax L., Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.cd010834.pub2.
- Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A. et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973–984. doi: 10.1056/nejmoa0808991.
- Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E. et al. Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985–993. doi: 10.1056/nejmoa0805435.
- Pavord I., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-x.
- Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J., Prazma C.M., Keene O.N., Yancey S.W. et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–1197. doi: 10.1056/nejmoa1403291.
- Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., FitzGerald J.M., Chetta A. et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–1207. doi: 10.1056/nejmoa1403290.
- Ferguson C., FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Laviolette M., Bernstein D., LaForce C. et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):568–576. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30190-x.
- Varricchi G., Bagnasco D., Ferrando M., Puggioni F., Passalacqua G., Canonica G.W. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):40–45. doi: 10.1177/1753465816673303.
- Tsakamoto N., Takahashi N., Itoh H., Pouliquen I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin 5 monoclonal antibody, in healthy Japanese male subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(2):102–108. doi: 10.1002/cpdd.205.

34. Poulighen I.J., Kornmann O., Barton S.V., Price J.A., Ortega H.G. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(12):1015–1027. doi: 10.5414/cp.202446.
35. Licari A., Manti S., Castagnoli R., Parisi G.F., Salpietro C., Leonardi S., Marseglia G.L. Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. *Pediatric Drugs.* 2019;21(4):215–237. doi: 10.1007/s40272-019-00345-7.
36. Logan J.K., Harinstein L., Muñoz M. *Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance Review: Cinqair (Reslizumab)*. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM610723.pdf>.
37. Corren J., Weinstein S., Janka L., Zangrilli J., Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest.* 2016;150(4):799–810. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
38. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–2127. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31324-1.
39. Gupta A., Poulighen I., Austin D., Price R.G., Kempford R., Steinfeld J. et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1957–1967. doi: 10.1002/ppul.24508.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdv@yandex.ru

Астаповский Александр Алексеевич, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: a.astapovskii@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: chih@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vndrozdv@yandex.ru

Alexander A. Astapovskiy, Clinical resident of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: a.astapovskii@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of Clinical Pharmacology Centre, Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products"; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: chih@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Аллергия к белкам коровьего молока у детей грудного возраста – место антигистаминных препаратов

Т.Н. Суровенко^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Е.Ф. Глушкова², ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острякова, д. 2

² Институт иммунологии; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Аллергия на коровье молоко – частый диагноз у младенцев, составляет 2–3%. В большинстве случаев проявления аллергии к белкам коровьего молока носят сочетанный полиорганный характер с вовлечением двух и более систем организма ребенка, чаще наблюдаются поражения кожи и слизистой желудочно-кишечного тракта. Поддержка грудного вскармливания остается первой задачей педиатра при наблюдении ребенка первого года жизни, но при необходимости назначения и выбора из множества смесей для докорма или в качестве основного питания возникает сложный вопрос выбора правильной смеси. Детям из группы риска, без клинических проявлений аллергии к белкам коровьего молока необходимо использовать гипоаллергенные профилактические смеси, созданные на основе частично гидролизованного белка коровьего молока. При сформировавшихся клинических проявлениях аллергии – смеси на основе высокого гидролиза белка, а при их тяжелых проявлениях – на основе аминокислот. К сожалению, у значительной части детей грудного возраста наблюдается поливалентная сенсibilизация, вследствие чего даже правильно подобранная смесь не позволяет полностью устранить все симптомы. Поэтому в дополнение к диетической коррекции часто применяются антигистаминные препараты, как системные, так и топические, а также гормональные топические средства, эмульенты и др. Патогенетическое лечение пищевой аллергии еще не разработано, и единственным решением, которое мы можем принять, помимо элиминационной диеты, это применять симптоматическую терапию. Особой проблемой в педиатрии является недостаток лекарственных средств, в том числе антигистаминных препаратов, разрешенных к применению детям в возрасте до 1 года. В данном возрасте разрешены к применению только некоторые: диметинден, цетиризин, в неотложных случаях – хлоропирамин, начиная с возраста 1 мес. Оптимальными лекарственными формами для детей грудного возраста могут быть сироп, суспензии, капли, а также топические формы – лосьон, гель, эмульсия или крем. Учитывая многолетний опыт применения препарата диметинден, клинические данные об эффективности и безопасности препарата, можно говорить о его использовании в педиатрической практике. Препарат обладает хорошей антигистаминной активностью, противозудным, противоотечным и антиспазмическим действием, способен быстро и стойко снимать симптомы аллергии.

Ключевые слова: белок, коровье молоко, аллергия, атопический дерматит, дети до 1 года, антигистаминные препараты I поколения

Для цитирования: Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Аллергия к белкам коровьего молока у детей грудного возраста – место антигистаминных препаратов. *Медицинский совет*. 2020;(18):122–127. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-122-127.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cow's milk protein allergy and antihistamines using in infants

Tatiana N. Surovenko^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Glushkova², ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

¹ Pacific State Medical University; 2, Ostryakov St., Vladivostok, 690002, Russia

² Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Allergy to cow's milk is a frequent diagnosis in infants and amounts to 2–3%. In most cases, manifestations of allergy to cow's milk proteins are combined polyorganic in nature with the involvement of two or more systems of the child's body, more frequent are lesions of the skin and gastrointestinal mucosa. Supporting breastfeeding remains the first task of a pediatrician when observing a child in the first year of life, but if there is a need to appoint and choose from a variety of formulas for supplementary feeding or as a basic diet, there is a difficult question of choosing the right one. Children at risk without clinical manifestations of allergy to cow's milk proteins should use hypoallergenic preventive formulas based on partially hydrolyzed cow's milk proteins. In formed clinical manifestations of allergy – formulas based on highly hydrolyzed protein, and in their severe manifestations – on the basis of amino acids. Unfortunately, a significant part of infants have polyvalent sensitization, so even a properly selected formula does not fully eliminate all symptoms. Therefore, in addition to diet correction, antihistamines, both systemic and topical, as well as hormonal topical remedies, emollients, etc., are often used. Pathogenetic treatment for food allergies has not yet been developed, and the only solution we can make, in addition to elimination diets, is to apply symptomatic therapy. A special problem in pediatrics is the lack of drugs, including antihistamines, allowed for use in children under the age of 1 year. At this age, allowed to use only a few: dimetindene, cetirizine, in emergency cases – chloropyramine, starting with the age of 1 month. Optimal forms of administration for infants may be syrup, suspensions, drops, as well as topical forms - lotion, gel, emulsion or cream. Taking into account many years of experience with dimethindene, clinical data on the efficacy and safety of the drug, allow its use in pediatric practice. The drug has good antihistamine activity, antipruritic, anti-edema and antispastic effect, and is able to quickly and firmly relieve symptoms of allergy.

Keywords: protein, cow's milk, allergies, atopic dermatitis, children under 1 year old, first generation antihistamines

For citation: Surovenko T.N., Glushkova E.F. Cow's milk protein allergy and antihistamines using in infants. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):122–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-122-127.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА), особенно аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ), часто является первым проявлением аллергии и основой для последующего развития аллергических заболеваний детей и взрослых [1].

Аллергия на коровье молоко – частый диагноз у младенцев, на этот возраст приходится пик заболеваемости, составляя 2–3% [2]. Аллергия на коровье молоко проявляется в виде множества симптомов и признаков, которые обычно развиваются у младенцев и могут регрессировать к 6 годам [3, 4]. АБКМ, так же как и ПА у детей, – не самостоятельный диагноз и может развивать клинику различных аллергических заболеваний от крапивницы и атопического дерматита до бронхиальной астмы и индуцированных пищей энтеропатий [1, 3, 4].

СИМПТОМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АБКМ

В большинстве случаев проявления АБКМ носят сочетанный полиорганный характер с вовлечением в аллергический процесс двух и более систем организма ребенка. Чаще наблюдаются поражения кожи и слизистой желудочно-кишечного тракта. По данным исследования Н.Г. Приходченко с соавт. [5], изолированный кожный фенотип встречается у 33,3%, гастроинтестинальный – у 21,2%, смешанный фенотип – у 45,5% детей с клиническими проявлениями АБКМ. Однако при углубленном лабораторном обследовании вовлечение органов желудочно-кишечного тракта выявлено авторами исследования у 100% детей с АБКМ. АБКМ может быть источником стресса для ребенка и его семьи из-за безмолочной диеты [6].

ОСНОВЫ ВЫБОРА ПИТАНИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Всемерная поддержка грудного вскармливания остается первой задачей педиатра по ее важности при наблюдении ребенка первого года жизни. Однако, несмотря на понимание родителями и врачами значения естественного вскармливания для здоровья ребенка, раннее применение молочных смесей при вскармливании детей 1 года жизни имеет распространенный характер. Доступность множества смесей, в том числе профилактических и лечебных, ставит и педиатра, и родителей перед задачей выбора правильной смеси для докорма или в качестве основного питания.

Основа для правильного выбора смеси педиатром – Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019) [3], в которой выделена глава для описания лечебного питания при пищевой аллергии, и в частности при АБКМ. Подходы Национальной программы полностью соответствуют современным международным рекомендациям ЕААС (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии), ESPGHAN (Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии) и рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) DRACMA (Diagnosis and

Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) [1, 2, 7], и ее положения должны стать определяющими при выборе смесей как для профилактики, так и для лечения АБКМ.

У детей из группы риска, но без клинических проявлений АБКМ в качестве докорма или первой смеси необходимо использовать гипоаллергенные профилактические смеси, созданные на основе частично гидролизованного белка коровьего молока. Основным показанием для их назначения служит отягощенный семейный анамнез (аллергические заболевания у родителей, старших детей в семье и родственников ребенка) или высокий уровень общего IgE в пуповинной крови [3]. Гипоаллергенные смеси назначаются детям из группы высокого риска до развития аллергических заболеваний для предотвращения контакта с высокоаллергенными БКМ, с целью профилактики наиболее часто встречающегося вида сенсибилизации и формирования пищевой толерантности к БКМ.

Известно, что основа лечения пищевой аллергии – исключение причинно-значимого аллергена из рациона. Если ребенок переходит на безмолочную диету, врач или диетолог может помочь спланировать сбалансированное питание [2].

Если у ребенка есть высокий риск развития аллергии на коровье молоко, таким детям рекомендовано грудное вскармливание. Известно, что дети, находящиеся на естественном вскармливании, достоверно реже страдают аллергией к БКМ, чем дети, находящиеся на искусственном вскармливании [8]. Однако существует вероятность, что белки коровьего молока могут попасть к ребенку с грудным молоком и вызвать аллергическую реакцию [9]. В таких случаях матери назначается элиминационная диета и проводится оценка ее эффективности. Исключаются все продукты, содержащие молоко, в том числе йогурт, сыр, сливочное масло и т.д., сроком на 2–4 нед. Если отмечено, что диета имеет лечебный эффект, то ее продлевают на срок от 6 мес. [3, 9].

Если же у ребенка на смешанном или искусственном вскармливании сформировались клинические проявления АБКМ в виде поражения кожи и/или слизистой желудочно-кишечного тракта, то основой патогенетического лечения АБКМ становятся смеси на основе высокого гидролиза белка, а при их тяжелых проявлениях – на основе аминокислот.

Другие варианты, такие как смена одной базовой смеси на другую со сменой производителя, использование гипоаллергенных смесей на основе частичного гидролиза белка, смесей на основе неизмененного белка молока от других животных, например козы, овцы, буйвола и др., применять не следует [3, 10–12].

К сожалению, у значительной части детей грудного возраста с АБКМ наблюдается поливалентная сенсибилизация, вследствие чего даже правильно подобранная смесь на основе высокого гидролиза белка не позволяет полностью устранить все симптомы поражения кожи или ЖКТ. При этом показано, что некоторые высокогидролизованные смеси для детского питания на основе молока могут содержать остатки аллергенных молекул, к примеру казеина [13].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ АБКМ

В случае нарушения элиминационной диеты и появления симптомов со стороны кожи и/или желудочно-кишечного тракта, лекарства, такие как антигистаминные препараты, могут уменьшить выраженность аллергической реакции. Поэтому в дополнение к диетической коррекции часто применяются антигистаминные препараты (АГП), как системные, так и топические, а также гормональные топические средства, эмоленды и др.

Активно проводятся исследования в отношении разработки аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) яйцом и коровьим молоком. Некоторые европейские страны формируют руководства по проведению такой терапии [14]. Однако далеко не все страны готовы использовать такую терапию, так как доказательная база эффективности данной группы препаратов еще не сформирована. На настоящий момент имеются противоречивые данные по эффективности и безопасности пероральной АСИТ. Одни публикуют исследования с высокой эффективностью АСИТ, другие, напротив, демонстрируют снижение толерантности к продукту через короткое время после завершения терапии.

Также во многих исследованиях сообщается о выраженных побочных реакциях во время проведения АСИТ при ПА. В 2018 г. опубликованы результаты исследования 23 детей с тяжелой ПА, которым проводилась АСИТ к молоку, яйцу и арахису. Средняя доза белка, которая привела к прекращению введения аллергена из-за возникших нежелательных симптомов, составила 7,5 мг при аллергии на молоко, 25 мг при аллергии на арахис и 15 мг при аллергии на яйца. Чаще всего из побочных действий отмечался местный зуд (73,9% пациентов), но четыре пациента сообщили, что использовали автоинъектор адреналина, а три пациента нуждались в неотложной помощи [15].

ДИАГНОСТИКА АБКМ

Как известно, коровье молоко содержит в себе несколько различных аллергенов. Самые клинически значимые из них – казеин, альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин, сывороточный альбумин. Казеин является самым стабильным соединением. Он не поддается распаду при нагревании даже в 120 °C и ферментации в желудочно-кишечном тракте. Остальные три вышеупомянутые белка не обладают такими свойствами, что делает эти аллергены более безопасными для пациентов.

При обследовании детей с АБКМ установлено, что преобладает сочетанная сенсibilизация к различным фракциям БКМ, при этом самыми распространенными являются специфические IgE к казеину pBos d 8 (65,21%) и бета-лактоглобулину pBos d 5 (45,9%), 25% пациентов сенсibilизированы к pBos d 6 (бычий сывороточный альбумин,) и 26,4% – к альфа-лактальбумину Bos d 4. При этом сенсibilизация к определенным белкам коровьего молока во многом определяет клинический фенотип заболевания и диетическую коррекцию АБКМ. Так, на

формирование гастроинтестинального фенотипа наибольшее значение оказывает сенсibilизация к pBos d 4 (альфа-лактальбумину), на формирование кожных проявлений – сенсibilизация к pBos d 8 (казеину молока) и pBos d 6 (бычий сывороточный альбумин) и/или pBos d 5 (бета-лактоглобулина молока) [16].

Хотя единого общепринятого стандарта диагностики АБКМ не существует, однако совокупность данных анамнеза, клинической картины заболевания, эффективности элиминационной диеты и возобновление симптомов после введения молока, данные аллергологического исследования с аллергенами молока и маркеров воспаления слизистой желудочно-кишечного тракта позволяют установить диагноз с большой вероятностью.

В настоящее время стали доступны методы компонентной аллергодиагностики и возможность уточнить причинно-значимый аллерген молока при IgE-зависимом типе АБКМ. По результатам компонентной аллергодиагностики при выявлении сенсibilизации к казеину, пациенту назначается диета с исключением любых продуктов, содержащих молоко. При отсутствии сенсibilизации к казеину и выявлении аллерген-специфических IgE к другим белкам, назначается диета с исключением термически необработанного молока и продуктов, его содержащих. При этом топленое молоко, выпечка, каши, запеканка и другие приготовленные продукты в диету вводить разрешается. Исследования показали, что около 70% детей, имеющих аллергию к молоку или яйцу, могут переносить эти продукты в термически обработанном виде. Интересно, что иммунологические изменения, вызванные диетой, содержащей топленое молоко и яйца, аналогичны изменениям, которые наблюдались во время испытаний пероральной иммунотерапии [17]. Топленое молоко и яичная диета, по-видимому, ускоряют развитие нормальной толерантности к молоку и яйцам по сравнению со строгим избеганием.

Диагностика неIgE-зависимого типа АБКМ в настоящий момент представляет большую трудность для аллергологов и педиатров всего мира. Подходы к ней обсуждаются в последних документах ЕААСI по диагностике и ведению АБКМ у детей на грудном вскармливании [18]. При грудном вскармливании причиной неIgE-зависимого типа АБКМ чаще является бета-лактоглобулин pBos d 5 молока животных, который способен проникать в грудное молоко и стать причиной сенсibilизации. Человеческое же грудное молоко в норме не содержит бета-лактоглобулин [13]. При обследовании такого ребенка аллергообследование, даже компонентное, может дать отрицательный результат, если у ребенка нет сочетанной патологии IgE-зависимого типа, к примеру атопического дерматита или крапивницы. И диагностика такого состояния весьма затруднена, так как симптомы АБКМ со стороны желудочно-кишечного тракта – нарушение кишечного всасывания, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, колики – могут быть и при других состояниях. Поэтому важ-

ность правильно собранного аллергологического анамнеза, клинического обследования, оценки эффективности элиминационной диеты и пробного введения молока при неIgE-зависимом типе АБКМ трудно переоценить. В трудных диагностических случаях может помочь определение маркеров повышения проницаемости кишечного барьера и развития аллергического воспаления кишечной стенки, к примеру фекального уровня кальпротектина и зонулина, которые могут быть использованы также для контроля эффективности диетотерапии [13, 19, 20]. Такие методы более удобны в педиатрии (неинвазивные), тогда как эндоскопические методы используются по строгим показаниям [13].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Патогенетическое лечение ПА еще не разработано, и единственным решением, которое мы можем принять, помимо элиминационной диеты, это применять симптоматическую терапию. Особой проблемой в педиатрии является недостаток лекарственных средств, в том числе АГП, разрешенных к применению детям в возрасте до 1 года [21, 22]. И хотя в настоящее время известно более 150 АГП, разрешенных к применению при аллергических заболеваниях у детей и взрослых, у детей до года применяются только несколько: диметинден, цетиризин, в неотложных случаях – хлоропирамин, начиная с возраста 1 мес. [23–25].

АГП – это группа препаратов, которые ослабляют эффекты гистамина за счет блокады гистаминовых рецепторов. Гистамин является обязательным участником любого аллергического воспаления и причиной многих его клинических проявлений, поэтому данная группа препаратов широко используется и востребована при лечении АЗ. Назначение АГП детям, как и других лекарственных средств, существенно отличается от терапии взрослых. Это касается не только терапевтических доз, но и способов доставки. Например, у новорожденных снижена секреция желудочного сока, активность ферментов и концентрация желчных кислот, что имеет определяющее влияние на скорость и процент всасывания лекарственных препаратов. Кроме этого, у них ослаблено связывание с белками крови, что замедляет выведение препаратов и может привести к токсическому действию [26].

Оптимальными лекарственными формами для детей грудного возраста могут быть сироп, суспензии, капли, а также топические формы – лосьон, гель, эмульсия или крем. Один из немногих препаратов, разрешенных к применению у детей с возраста 1 мес., – это АГП диметинден (Фенистил®). Фенистил относится к группе алкиламинов и обладает высокой аффинностью к H_1 -рецепторам. В дополнение к антигистаминному действию Фенистил оказывает противоотечный, антиспастический, антихолинергический, антисеротониновый, седативный и местноанестезирующий эффект. Дополнительным преимуществом фенистила является способность угнетать выработку кининов [27].

Фенистил® близок к другим АГП 1-го поколения, но при этом значительно от них отличается меньшей выраженностью мускаринового эффекта, более высокой противоаллергической активностью и длительностью действия. По этим свойствам он приближается к АГП 2-го поколения [28].

Фенистил в форме капель обладает выраженным противозудным действием и умеренным седативным эффектом. Противозудное действие препарата начинается через несколько часов его использования и сохраняется на протяжении 6–10 ч [4]. Быстрое начало действия препарата обусловлено хорошим проникновением липофильной молекулы к гистаминовым рецепторам кожи, седативный эффект и устранение стимуляции сенсорных нервных окончаний позволяют быстро уменьшить изнурительный зуд кожи и слизистых, следовательно, это помогает нормализовать нарушенный сон, устранить или снизить чувствительность и раздражительность кожи [2]. Эти свойства позволяют использовать Фенистил капли не только для снятия зуда при атопии, но и при зуде неаллергического происхождения: укусах насекомых, инфекционных заболеваниях с кожными высыпаниями, сопровождающимися зудом (ветряная оспа, корь, краснуха) [29].

Капли Фенистил® не следует подвергать воздействию высокой температуры; их можно добавлять в бутылочку с теплым детским питанием непосредственно перед кормлением. Если ребенка уже кормят с ложки, капли можно давать неразведенными.

Фенистил® используется с 1 мес. до 1 года по 3–10 капель 3 раза в сутки, от 1 года до 3 лет по 10–15 капель 3 раза в сутки. Точная форма дозирования (дозатор) позволяет подбирать индивидуальные дозы препарата. За счет приятного сладковатого вкуса дети грудного и раннего возраста хорошо переносят капли Фенистил®.

Удобно, что препарат имеет также топические лекарственные формы – гель (0,1%) и эмульсию (0,1%), оказывающие при топическом применении выраженный противозудный эффект. В возрасте до 4 мес. не разрешены к применению топические глюкокортикостероиды. Фенистил эмульсия или гель позволяют купировать легкие кожные проявления АБКМ.

Важно также правильное ведение ухода за кожей ребенка и использование эмоленов. Другие топические средства необходимо наносить на увлажненную кожу после впитывания эмоленов.

Гель обладает противозудным, противоотечным и местноанестезирующим действием, оказывает приятный охлаждающий эффект, а благодаря свойствам основы начинает действовать практически сразу после нанесения, сохраняя эффект в течение длительного времени, не оставляя пятен на одежде. Установлено, что выраженное противозудное действие препарата Фенистил гель (0,1%) начиналось через 30 мин после начала лечения и продолжалось в течение 7–8 ч [3].

Эмульсия (0,1%) также оказывает противозудный и противоотечный эффекты, а роликовый аппликатор обе-

спечивает ее строгое дозирование, что в значительной степени повышает экономичность лечения.

Опыт по применению как пероральных, так и топических форм препарата диметиндена (Фенистил®) для лечения различных клинических вариантов АБКМ достаточно большой. Одно из значимых исследований проведено Т.Г. Маланичевой, Н.В. Зиядиновой и С.Н. Денисовой, применявшими АГП, в том числе диметинден (Фенистил®), для лечения проявлений гастроинтестинального синдрома, ассоциированного с АБКМ. Авторы показали хорошую эффективность Фенистила в лечении всех клинических проявлений аллергии к БКМ (аллергического эзофагита, аллергического гастрита, кишечной колики, аллергической энтеропатии, аллергического колита, хейлита, глоссита, рецидивирующего афтозного стоматита) на фоне диетотерапии с элиминацией причинно-значимых аллергенов [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно отметить, что, учитывая многолетний опыт применения препарата диметинден (Фенистил®), клинические данные об эффективности и безопасности препарата, использование диметиндена в педиатрической практике не утратило своей актуальности. Препарат обладает выраженной антигистаминной активностью, противоэдематозным и противошоковым действием, способен быстро и стойко снимать симптомы аллергии.

Наличие жидкой формы препарата, его хорошие органолептические свойства обеспечивают возможность широкого применения и гибкого дозирования для детей с возраста 1 мес.



Поступила / Received 05.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2020

Принята в печать / Accepted 01.10.2020

Список литературы

- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.
- Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- Баранов А.А., Тютельян В.А., Чумакова О.В., Фисенко А.П., Никитюк Д.Б., Намазова-Баранова Л.С. и др. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.; 2019. 206 с. Режим доступа: <http://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4908/optimizatsii-vskarmivaniya-detey-pervogo-goda-zhizni.pdf>.
- Приходченко Н.Г. Клинико-патогенетические механизмы формирования пищевой непереносимости у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(9):149–153. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22664579>.
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Nee A.N., Zernova E.S., Katenkova E.U., Grigoryan L.A. Phenotypes And Endotypes Of Cow Milk Allergy In Children. *RJPBCS*. 2019;10(6):177–180. doi: 10.33887/rjpbcs/2019.10.6.21.
- Edwards C.W., Yunus M.A. *Cow Milk Allergy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542243>.
- Fiocchi A., Schünemann H.J., Brozek J., Restani P., Beyer K., Troncone R. et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119–1128. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011.
- Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(5):1–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7704117>.
- Kansu A., Yüce A., Dalgıç B., Şekerel B.E., Çullu-Çokuğraş F., Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Türk J Pediatr*. 2016;58(1):1–11. Available at: http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_1549.pdf.
- Пампура А.Н., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Макарова С.Г., Рославцева Е.А. Оправдано ли применение козьего молока у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока? *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;(4-1):138–144. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opravdano-li-primenenie-koziego-moloka-u-detey-s-pischevoy-allergii-k-belkam-korovego-moloka>.
- Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия: принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2016;(16):141–147. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-141-147.
- Филатова Т.А., Таран Н.Н., Лаврова Т.Е. Пищевая аллергия у детей раннего возраста: частая проблема, частые ошибки. *Вопросы детской диетологии*. 2014;12(3):75–80. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21916477>.
- Kilshaw PJ., Heppell L.M.J., Ford J.E. Effects of heat treatment of cow's milk and whey on the nutritional quality and antigenic properties. *Arch Dis Child*. 1982;57:842–847. Available at: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/57/11/842.full.pdf>.
- Martorell A., Alonso E., Echeverria L., Escudero C., Garcia-Rodriguez R., Blasco C. et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):393–404. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.001.
- Mäntylä J., Thomander T., Hakulinen A., Kukkonen K., Palosuo K., Voutilainen H. et al. The effect of oral immunotherapy treatment in severe IgE mediated milk, peanut, and egg allergy in adults. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(2):307–311. doi: 10.1002/iid3.218.
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T., Zernova E. Sensitization to cow milk components in children with different phenotypes and endotypes of food allergy. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(S106):872–873. doi: 10.1111/all.13962.
- Huang F., Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283–292. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283535b3c.
- Huang F., Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283–292. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283535b3c.
- Prikhodchenko N., Shumatova T., Nee A., Katenkova E., Zernova E., Grigoryan L. Noninvasive Marker Of The Intestinal Epithelial Barrier State In Infants With Food Protein-Induced. *RJPBCS*. 2018;9(5):625–628. Available at: [https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9\(5\)%5B80%5D.pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9(5)%5B80%5D.pdf).
- Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Зернова Е.С., Ни А., Шишачкая С.Н. Способ дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы IgE-независимой пищевой аллергии у детей. Патент RU 2 657 759 C1. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2657759C1_20180615.
- Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике. *Вопросы и ответы*. М.; 2017. 184 с. Режим доступа: https://www.olfa.ua/admin/files/products/gistafen/luss_antigistaminny_Luss-ilovepdf-compressed.pdf.
- Емельянов А.В. Клиническое применение H₁-антигистаминных препаратов. *Медицинский совет*. 2016;(4):74–81. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-74-81.
- Ревакина В.А., Разина Л.А., Чебуркин А.А. Применение антигистаминных средств в педиатрической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(5):50–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21361782>.
- Агафонов А.С., Ревакина В.А., Филатова Т.А. Фенистил. Возможности применения у детей. *Практика педиатра*. 2008;(5):2–4. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8378>.
- Терёх Е., Катона М. Применение диметиндена малеата при различных зудящих заболеваниях кожи в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2011;(4):86–87. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/04/15435178>.
- Татаурщикова Н.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов в практике врача-терапевта. *Фарматека*. 2011;(11):46–50. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8730>.
- Феденко Е.С., Елисютин О.Г., Ильина Н.И. Эффективность и безопасность диметиндена малеата в клинической практике. *Российский аллергологический журнал*. 2013;10(6):64–68. doi: 10.36691/RJA646.
- Добмeyer Т. Актуальность и опыт более чем 40-летнего применения диметиндена малеата. *Врач*. 2012;(4):51–54. Режим доступа: <http://pharmaco.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-11.pdf>.
- Федоскова Т.Т., Лусс Л.В. Кожные проявления инсектной аллергии. Принципы медикаментозной терапии и профилактики. *Российский аллергологический журнал*. 2014;(3):37–45. Режим доступа: <https://rusall-journal.ru/sc/pdf/3-2014.pdf>.
- Маланичева Т.Г., Зиядинова Н.В., Денисова С.Н. Гастроинтестинальная аллергия у детей. *Лечащий врач*. 2014;(8). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/08/15436030>.

References

- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindsløv-Jensen C. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.
- Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- Baranov A.A., Tutel'yan V.A., Chumakova O.V., Fisenko A.P., Nikityuk D.B., Namazova-Baranova L.S. et al. *Optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation*. Moscow; 2019. 206 p. (In Russ.) Available at: <http://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4908/optimizatsii-vskarmlivaniya-detey-pervogo-goda-zhizni.pdf>.
- Prikhodchenko N.G. Gastroenterology in 2010 clinical and pathogenetic mechanisms of formation of food intolerance in children. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2011;9(1):149–153. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22664579>.
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Nee A.N., Zernova E.S., Katenkova E.U., Grigoryan L.A. Phenotypes And Endotypes Of Cow Milk Allergy In Children. *RJPBCS*. 2019;10(6):177–180. doi: 10.33887/rjpbcs/2019.10.6.21.
- Edwards C.W., Yunus M.A. *Cow Milk Allergy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542243>.
- Fiocchi A., Schünemann H.J., Brozek J., Restani P., Beyer K., Troncone R. et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119–1128. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011.
- Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(5S):1–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7704117>.
- Kansu A., Yüce A., Dalgıç B., Şekerel B.E., Çullu-Çokuğraş F., Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Türk J Pediatr*. 2016;58(1):1–11. Available at: http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_1549.pdf.
- Pampura A.N., Borovik T.E., Zakharova I.N., Makarova S.G., Roslavtseva E.A. Is the use of goat's milk justified in infants with cow's milk protein allergy? *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012;4(1):138–144. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opravdano-li-primeneniye-koziego-moloka-u-detey-s-pischevoy-allergiei-k-belkam-koroviego-moloka>.
- Sidorovich O.I., Luss L.V. Food allergy: principles of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;16(1):141–147. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-141-147.
- Filatova T.A., Taran N.N., Lavrova T.E. Food allergy in infants: common problem, common mistakes. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2014;12(3):75–80. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21916477>.
- Kilshaw P.J., Heppell L.M.J., Ford J.E. Effects of heat treatment of cow's milk and whey on the nutritional quality and antigenic properties. *Arch Dis Child*. 1982;57:842–847. Available at: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/57/11/842.full.pdf>.
- Martorell A., Alonso E., Echeverria L., Escudero C., Garcia-Rodriguez R., Blasco C. et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):393–404. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.001.
- Mäntylä J., Thomander T., Hakulinen A., Kukkonen K., Palosuo K., Voutilainen H. et al. The effect of oral immunotherapy treatment in severe IgE mediated milk, peanut, and egg allergy in adults. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(2):307–311. doi: 10.1002/iid3.218.
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T., Zernova E. Sensitization to cow milk components in children with different phenotypes and endotypes of food allergy. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(S106):872–873. doi: 10.1111/all.13962.
- Huang F., Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283–292. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283535bc5.
- Huang F., Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283–292. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283535bc5.
- Prikhodchenko N., Shumatova T., Nee A., Katenkova E., Zernova E., Grigoryan L. Noninvasive Marker Of The Intestinal Epithelial Barrier State In Infants With Food Protein-Induced. *RJPBCS*. 2018;9(5):625–628. Available at: [https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9\(5\)/%5B80%5D.pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9(5)/%5B80%5D.pdf).
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Zernova T.S., Ni A., Shishatskaya S.N. *Method of differential diagnostics of gastrointestinal form of ige-independent food allergy in children*. Patent RU 2 657 759 C1. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2657759C1_20180615.
- Luss L.V., Il'ina N.I. *Antihistamines in general clinical practice. Questions and Answers*. Moscow; 2017. 184 p. (In Russ.) Available at: https://www.olfa.ua/admin/files/products/gistafen/luss_antigistaminy_Luss-ilovepdf-compressed.pdf.
- Emelyanov A.V. Clinical use of H₁-antihistamines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;4(4):74–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-74-81.
- Revyakina V.A., Razina L.A., Cheburkin A.A. Use of antihistamines in pediatric practice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2014;5(5):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21361782>.
- Agafonov A.S., Revyakina V.A., Filatova T.A. Fenistil. Possibilities of use in children. *Praktika pediatria = Pediatric Practice*. 2008;5(2):–4. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8378>.
- Terek E., Katona M. Application of dimetindene maleate for various itching skin diseases in childhood. *Lechashchiy vrach*. 2011;4(4):86–87. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/04/15435178>.
- Tataurshchikova N.S. Modern aspects of the use of antihistamines in the practice of a therapist. *Farmateka*. 2011;11(1):46–50. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8730>.
- Fedenko E.S., Elisyutina O.G., Ilina N.I. Efficacy and safety of dimethindene maleate in clinical practice. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2013;10(6):64–68. (In Russ.) doi: 10.36691/RJA646.
- Dobmeyer T. Urgency and more than 40 years of experience in using dimethindene maleate. *Vrach = Physician*. 2012;4(4):51–54. (In Russ.) Available at: <http://pharmaco.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-11.pdf>.
- Fedoskova T.G., Luss L.V. Cutaneous manifestations of insect allergy. Principles of treatment and prevention. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2014;3(3):37–45. (In Russ.) Available at: <https://rusalljournal.ru/sc/pdf/3-2014.pdf>.
- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Denisova S.N. Gastro-intestinal allergy in children. *Lechashchiy vrach*. 2014;8(8). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/08/15436030>.

Информация об авторах:

Суровенко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Глушкова Евгения Федоровна, врач аллерголог-иммунолог поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: glushkovaef@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana N. Surovenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Glushkova, allergist/immunologist of the Outpatient Department, Federal State Budgetary Institution State Scientific Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: glushkovaef@gmail.com

Безопасность и эффективность крема на основе ланолина для профилактики трещин соска молочной железы в раннем послеродовом периоде

В.Е. Радзинский✉, ORCID: 0000-0003-4956-0466, e-mail: radzinsky@mail.ru

И.М. Ордиянц, ORCID: 0000-0001-5882-9995, e-mail: radzinsky@mail.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. По данным ВОЗ, 98% женщин мира способны к полноценной лактации, вместе с тем только 35% младенцев в мире получают эксклюзивное грудное вскармливание первые 6 мес. после рождения. Раны и язва сосков являются распространенными причинами, которые у 95% женщин приводят к отказу от грудного вскармливания.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность крема на основе ланолина с целью профилактики трещин соска молочной железы у женщин в первые 30 дней после родов.

Материалы и методы. Популяция состояла из 128 пациенток в раннем послеродовом периоде, рандомизированных на 2 группы в зависимости от особенностей грудного вскармливания и метода профилактики трещин соска: I группа – 99 пациенток, получавших крем на основе ланолина при индивидуальном консультировании по грудному вскармливанию; II группа – 29 пациенток, не получавших крем. Исследуемое средство – крем для сосков, состав: 100%-ный ланолин; фармакотерапевтическая группа: антисептическое средство. Крем обладает кератолитическим, антисептическим, ранозаживляющим действием. Способ применения и дозы: наружно, после каждого кормления (или по мере необходимости) крем наносили на сосок и ареолу, перед прикладыванием к груди ребенка крем не требует удаления.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка эффективности и безопасности проводилась на основании клинических данных, жалоб, объективных данных и по результатам цитологических исследований в сравнительном аспекте – до применения крема и через месяц после его применения.

Выводы. Коррекция нарушений грудного вскармливания в сочетании с кремом на основе 100%-ного ланолина позволила снизить до нуля частоту клинических проявлений, а главное, сохранить эксклюзивное грудное вскармливание пациенткам, находившимся под наблюдением. Исследованный крем является безвредным для ребенка и эффективным средством для профилактики трещин сосков.

Ключевые слова: лактация, трещины соска молочной железы, причины, профилактика, лечение, ланолин, исследование

Для цитирования: Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Безопасность и эффективность крема на основе ланолина для профилактики трещин соска молочной железы в раннем послеродовом периоде. *Медицинский совет.* 2020;(18):128–133. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-128-133.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety and effectiveness of lanolin-based cream to prevent cracked nipples in the early postpartum period

Viktor E. Radzinsky✉, ORCID: 0000-0003-4956-0466, e-mail: radzinsky@mail.ru

Irina M. Ordiansky, ORCID: 0000-0001-5882-9995, e-mail: radzinsky@mail.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. According to WHO, 98% of women in the world are capable of full lactation, however, only 35% of infants in the world get exclusive breastfeeding for the first 6 months after birth. Wounds and ulcers of nipples are common causes that lead to 95% of women refusing to breastfeed.

Aim of the study. To evaluate the efficacy and safety of the lanolin-based cream to prevent cracked nipples in women in the first 30 days after delivery.

Materials and methods. The population consisted of 128 patients in the early postpartum period, randomized into 2 groups depending on the features of breastfeeding and the method of prevention of cracked nipples: Group I – 99 patients who received lanolin-based cream with individual consultation on breastfeeding; Group II – 29 patients who did not receive the cream. Examined substance – nipple cream, composition: 100% lanolin; pharmacotherapeutic group: antiseptic. The cream has keratolytic, antiseptic, wound healing effect. Method of application and dosage: externally, after each feeding (or as needed), the cream was applied to the nipple and areola, the cream does not require removal before applying to the child's chest.

Results of the study and discussion. Evaluation of efficacy and safety was carried out on the basis of clinical data, complaints, objective data and the results of cytological studies in a comparative aspect - before the cream was applied and one month after its application.

Conclusions. Correction of breastfeeding disorders in combination with a cream based on 100% lanolin has reduced the frequency of clinical manifestations to zero, and most importantly, to preserve exclusive breastfeeding for patients under observation. The studied cream is harmless for the child and effective in preventing cracked nipples.

Keywords: lactation, cracked nipples, causes, prevention, treatment, lanolin, research

For citation: Radzinsky V.E., Ordinyants I.M. Safety and effectiveness of lanolin-based cream to prevent cracked nipples in the early postpartum period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):128–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-128-133.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) рекомендовали эксклюзивное грудное вскармливание в первые 4–6 мес. младенчества и его продолжение до 2 лет наряду с дополнительным питанием [1, 2].

Согласно недавней оценке ВОЗ, 98% женщин мира способны к полноценной лактации [3], вместе с тем только 35% младенцев в мире получают эксклюзивное грудное вскармливание первые 6 мес. после рождения [4, 5].

Раны и язва сосков являются распространенными причинами, которые у 95% женщин приводят к отказу от грудного вскармливания [6].

С одной стороны, причиной травматизации соска молочной железы у женщин могут быть неправильный гигиенический уход, механическая травматизация при сцеживании, неправильный захват соска ребенком, использование бутылочки для кормления. По данным A. Eksioglu et al., после индивидуального консультирования по грудному вскармливанию у 20% женщин трещины сосков выявлены, у 57% – получивших обучающую литературу и у 63% – ознакомленных на теоретических групповых занятиях [7]. Согласно исследованиям 2017 г. Y. Prasad et al., только 13% женщин получили информацию о грудном вскармливании до родов, соответственно, у оставшихся 87% был повышен риск осложнений в период грудного вскармливания [8]. При этом у 17% проблемы возникли именно из-за соска (втянутая или плоская форма, болезненность, отечность ареолы и соска, несоответствие размера соска рту ребенка) [9].

При наличии травматизации соска инфицирование в первый месяц лактации отмечается у 37%, что является угрозой возникновения маститов у каждой третьей женщины [10]. В одних исследованиях [5] трещины сосков – причина мастита при гипотезе, что они обеспечивают возможность входа для микроорганизмов. В других – поражение сосков может быть клиническим признаком мастита, а не предрасполагающим фактором [11]: наиболее распространенной оказалась жалоба на резкую болезненность соска как с воспалительным процессом, так и без него в начале кормления [12, 13].

Таким образом, эксклюзивное грудное вскармливание и препятствия к нему – совокупность нескольких причин при наличии общих риск-факторов: личностных, культурных, социально-демографических, медицинских и экономических [14, 15]. В указанной совокупности тре-

щины сосков – самая важная мировая проблема ухудшения здоровья новорожденных и человеческой популяции в целом. В условиях роста в мире антибиотикорезистентности и постулата ВОЗ о «конце эры антибиотиков» (2014) трещины сосков как патогенетическое звено мастита определяют реальную опасность послеродовых септических заболеваний как возросшей в последние два года (2016–2017) причины материнской смертности в различных странах, независимо от их географического и социально-экономического статуса. Стратегия и меры по оказанию помощи матерям в первые 30 сут. после родов [16] для начала и поддержания грудного вскармливания должны учитывать эти новые обстоятельства [17], а главным стратегическим шагом должна стать профилактика отказа от грудного вскармливания. Профилактика и раннее начало эффективного лечения трещин сосков – самый важный компонент указанной стратегии. Именно этому посвящено предпринятое исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Оценить эффективность и безопасность крема Lansinoh НРА Ланолин (производство компании Lansinoh Laboratories, Inc., США) с целью профилактики трещин соска молочной железы у женщин в первые 30 дней после родов.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проводилось как наблюдательное (опыт применения) в рамках изучения эффективности и безопасности применения крема Lansinoh НРА Ланолин с целью профилактики трещин соска молочной железы у женщин в первые 30 дней после родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Популяция состояла из 128 пациенток в раннем послеродовом периоде, которые были рандомизированы на две группы в зависимости от особенностей грудного вскармливания и метода профилактики трещин соска: I группа – 99 пациенток, получавших крем Lansinoh НРА Ланолин при индивидуальном консультировании по грудному вскармливанию, и II группа – 29 пациенток, не получавших крем Lansinoh НРА Ланолин при индивидуальном консультировании по грудному вскармливанию.

Исследуемое средство – крем для сосков Lansinoh НРА Ланолин, состав: 100%-ный ланолин; фармакотерапевтическая группа: антисептическое средство. Крем обладает кератолитическим, антисептическим, ранозаживляющим действием. Способ применения и дозы: наружно, после каждого кормления (или по мере необходимости) крем наносили на сосок и ареолу, перед прикладыванием к груди крем не требовал удаления.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК

Пациентки, которые на визитах 0 и 1 отвечали всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, рассматривались как условно подходящие для наблюдения.

Критерии включения:

- репродуктивный возраст,
- группа риска развития ранних послеродовых осложнений,
- желание и возможность участвовать в исследовании.

Критерии исключения:

- пациентки после родов с инфекционными послеродовыми заболеваниями,
- непереносимость продукта.

Для решения поставленных задач было проведено обследование 99 женщин (I группа) в раннем послеродовом периоде. Средний возраст обследованных женщин составил $29,5 \pm 5,0$ года. При анализе распределения рожениц по возрастным категориям выявлено, что каждая четвертая была в возрасте 26–30 лет, а каждая третья – 21–25 лет.

Средний возраст начала половой жизни составил $17,9 \pm 2,2$ года, при этом регулярно использовали средства для контрацепции 52,5%, эпизодически – 38,4% и не использовали 4,0%. Большинство рожениц (85,9%) на момент опроса состояли в официально зарегистрированном браке.

Высшее образование было у большинства обследованных женщин (77,8%), а у каждой пятой – среднее специальное (20,2%).

Наибольшее количество обследованных женщин были служащими (64,6%). Количество работниц без специальной квалификации составило 10,1%, а домохозяйки – 16,2%.

У каждой второй – обеспеченность семьи была средней (57,6%), а у каждой десятой – низкой (11,1%). Все обследованные женщины ощущали потребность в помощи после родов: 54,5% – в ведении домашнего хозяйства; 10,1% – в уходе за ребенком, 33,3% – в помощи одновременно и по дому, и по уходу за ребенком.

При объективной оценке телосложения мы оценивали состояние показателей роста и веса по индексу массы тела Брея. ИМТ на момент наступления беременности у 67,7% обследованных женщин был в пределах нормы (18,5–24), у 21,2% – избыточная масса тела (25–30) и у 11,1% – ожирение, а к моменту родов этот показатель изменился в сторону увеличения ИМТ у каждой четвертой пациентки (16,2, 40,4 и 43,4% соответственно).

При подробном изучении менструальной функции нами оценивались следующие показатели у обследуемых пациенток:

- возраст менархе;
- время, через которое установился регулярный менструальный цикл;
- продолжительность менструации, болезненность, количество выделений;
- регулярность и продолжительность менструального цикла, характер, имеющих нарушениях.

Средний возраст менархе составил $13,3 \pm 1,4$ года, средняя продолжительность менструального цикла – $30,1 \pm 0,5$ дня, а средняя длительность менструации – $4,5 \pm 0,3$ дня. Менструальный цикл установился сразу у 89,9% женщин, а его нарушения (дисменорея) отмечены у 10,1%.

Приверженность к курению отмечали 11,5% женщин. Ни одна из обследованных пациенток не страдала алкогольной или наркотической зависимостью.

Экстрагенитальные заболевания, перенесенные ранее, отмечали 97 (97,9%) обследованных женщин. Острые инфекционные заболевания (ОРВИ, грипп, детские инфекции) в анамнезе отмечены у 32,3%.

Частота болезней системы кровообращения, мочевыделительной и эндокринной систем, а также анемия выявлены в анамнезе каждой пятой пациентки.

Гинекологическая заболеваемость пациенток представлена следующим образом. Каждая вторая обследованная женщина перенесла воспалительные заболевания органов малого таза (46,5%).

При изучении репродуктивной функции установлено, что родов в анамнезе не было у 48,5%, одни роды – у 39,4%, двое – у 11,1%, трое – у 1,0% женщин.

Однократно аборт делала каждая вторая, дважды – каждая четвертая. Обращает на себя внимание частота самопроизвольных абортов и НБ (у каждой пятой).

Что касается осложнений настоящей беременности, то у каждой третьей пациентки во время беременности был диагностирован сахарный диабет (ГСД), и угроза прерывания беременности встречалась с частотой от 5 до 15%.

Осложнения в родах выявлены у 83,2%. В структуре осложнений лидировали разрывы промежности (47,5%) и преждевременное или раннее излитие околоплодных вод (39,4%), у каждой третьей – многоводие (23,2%).

Анализ перенесенных акушерских операций показал, что частота операций и пособий в родах не превышала 10,1%.

Что касается состояния здоровья новорожденных, то 70,7% были здоровы и у 29,3% была ЗРП.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности и безопасности проводилась по следующим параметрам:

- на основании клинических данных, жалоб, объективных данных,
- результатов цитологических исследований.

Оценка безопасности и переносимости проводилась на визитах 2 и 3.

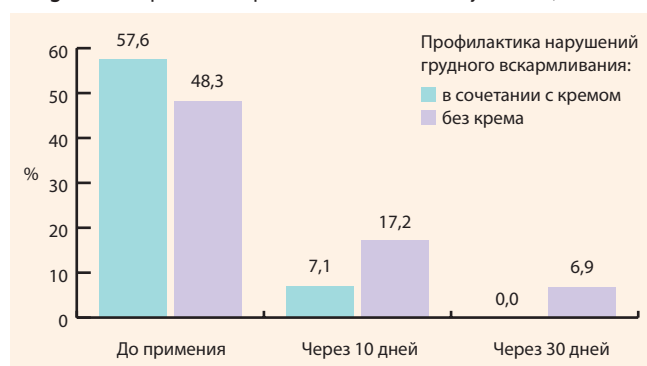
Безопасность и переносимость крема оценивалась на основе регистрации побочных эффектов, связанных с его применением, а также клинических, объективных (по визуально-аналоговой шкале) и цитологических исследований в сравнительном аспекте – до применения крема и через месяц после коррекции.

Перед началом лечения все пациентки дали добровольное согласие на предложенную терапию, обследование в контрольные дни визитов и обработку персональных данных.

Для создания базы данных и математической обработки статистического материала в качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA® for Windows, Statistica 10.0 компании StatSoft® Inc., США, согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных. При сравнении переменных с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента (для двух независимых групп). Количественные признаки заносились в базу данных без изменений. За достоверную принимали разность средних при $p < 0,05$.

Из представленных данных на рис. следует, что жалобы на боль до коррекции отмечены у каждой второй пациентки в сравниваемых группах. При дифференцировке боли по времени ее возникновения самой частой была боль в начале кормления, которая отмечена у каждой третьей обследованной пациентки. Через 10 дней после консультирования жалобы на боль сохранялись у 7,1% пациенток I группы, что в 2,5 раза реже, чем во II (17,2%). Через 30 дней боль сохранилась только у двух пациенток (6,9%) II группы.

● **Рисунок.** Жалобы на боль в динамике наблюдения, %
● **Figure.** Complaints of pain in observation dynamics, %



Клинический эффект проводимой профилактики нарушений грудного вскармливания представлен в табл. 1.

Клинические проявления нарушений грудного вскармливания представлены в сравниваемых группах следующим образом. Неправильный захват соска ребенком до исследования выявлен у каждой третьей обследованной пациентки. Через 10 дней после комплексной

● **Таблица 1.** Критерии эффективности проводимой профилактики нарушений грудного вскармливания

● **Table 1.** Criteria for the effectiveness of the prevention of breastfeeding disorders

Показатели	Группы	до применения	через 10 дней	через 30 дней
1. Неправильный захват соска ребенком	I II	27 (27,3%) 8 (27,6%)	6 (6,1%) 2 (6,9%)	- 1 (3,4%)
2. Механическая травматизация при сцеживании	I II	23 (23,2%) 6 (20,7%)	3 (3,0%) 3 (10,3%)	- 1 (3,4%)
3. Анатомические особенности строения соска	I II	21 (21,2%) 6 (20,9%)	- -	- -
4. Прикладывание ребенка к напряженной или переполненной молоком груди	I II	18 (18,2%) 5 (17,2%)	- 2 (6,9%)	- -
5. Короткая уздечка языка у ребенка	I II	5 (5,1%) 2 (6,9%)	- -	- -
6. Нахождение ребенка с соском во рту во время сна	I II	6 (6,1%) 3 (10,3%)	- -	- -
7. Неправильное изъятие соска изо рта ребенка	I II	5 (5,1%) 4 (13,8%)	- 2 (6,9%)	- -
8. Неправильный гигиенический уход	I II	5 (5,1%) 4 (13,8%)	- 2 (6,9%)	- -

профилактики сохранялся у 3,1 и 10,3% в группе сравнения, а также у одной пациентки (в группе сравнения) через 30 дней наблюдения.

Механическая травматизация соска при сцеживании была вторым по частоте клиническим показателем, который до исследования выявлен у каждой пятой обследованной пациентки, в то время как после отмечена в три раза реже, чем в группе сравнения.

Из остальных клинических показателей заслуживали внимание: прикладывание ребенка к напряженной или переполненной молоком груди, неправильное изъятие соска изо рта ребенка и гигиенический уход, которые сохранялись при промежуточном обследовании только в группе сравнения.

Результаты цитологического соскоба (табл. 2) подтверждают отсутствие воспалительной реакции у всех пациенток, получавших комплексную профилактику осложнений грудного вскармливания в динамике

● **Таблица 2.** Результаты цитологического исследования соскоба с соска молочной железы

● **Table 2.** Results of cytological examination of a nipple scrape

Показатель	до применения	через 10 дней	через 30 дней
Воспалительная реакция:			
• с комплексной коррекцией (I группа)	-	отсутствуют патологические клетки	отсутствуют патологические клетки
• группа сравнения (II группа)	-	3 (10,3%)	8 (27,6%)

наблюдения, и ее наличие в группе сравнения (у каждой третьей).

Подводя итоги, необходимо отметить, что в клинической практике для достижения высокорезультативных подходов к вопросам профилактики трещин сосков необходим комплексный подход, включающий:

1. Профилактику нарушений грудного вскармливания:
 - лицо ребенка обращено к груди матери без поворота головы;
 - рот ребенка широко открыт;
 - подбородок ребенка плотно прижат к материнской груди;
 - губы ребенка вывернуты наружу;
 - сосок представляет удлиненную, но все еще круглую форму после подачи;
 - боль в сосках отсутствует.
2. Назначение крема Lansinoh НРА Ланолин, который создает полую окклюзионный барьер для проникновения воздуха, что позволяет тканям сохранять высокое содержание влаги, мягкость и эластичность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях предпосылки к преждевременному прекращению грудного вскармливания возникают у каждой второй кормящей матери (54,5%). В структуре нарушений лидируют проблемы, обусловленные медико-биологическими и социально-гигиеническими факторами.

Анализ данных социальной характеристики обследованных нами родильниц позволил констатировать, что на грудное вскармливание оказывали влияние: уровень образования (высшее), семейное положение (зарегистрированный брак), условия проживания (отдельная жилая площадь) и стремление самостоятельно ухаживать за новорожденным, нуждаясь в помощи только в ведении домашнего хозяйства.

Результаты анализа данных о течении беременности и родах, а также о состоянии новорожденных свидетельствовали о влиянии на грудное вскармливание задержки развития плода и об отсутствии влияния остальных изучаемых признаков: травма промежности, оперативные вмешательства.

Таким образом, анализ клинической характеристики обследованных женщин в определенной степени подтверждает предположение о необходимости комплексной профилактики нарушений грудного вскармливания.

Мероприятия по профилактике отказа и нарушений лактации основаны на концепции риска преждевременного прекращения грудного вскармливания. Меры по оказанию помощи матерям в первые 30 сут. после родов должны включать комплексное консультирование и коррекцию нарушений грудного вскармливания, профилактику трещин сосков кремом Lansinoh НРА Ланолин.

Коррекция нарушений грудного вскармливания в сочетании с кремом Lansinoh НРА Ланолин позволила снизить до нуля частоту клинических проявлений, а самое главное, сохранить эксклюзивное грудное вскармливание пациенткам, находившимся под наблюдением.

Исследованный крем Lansinoh НРА Ланолин является безвредным для ребенка и эффективным средством для профилактики трещин сосков у всех женщин после родов. Хорошо увлажненная кожа на соске и ареоле сохраняет оптимальную эластичность, которая обеспечивает правильное формирование соска в ротовой полости ребенка, приобретает устойчивость к мацерации и, как следствие, подвергается меньшей травматизации.



Поступила / Received 17.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2020
Принята в печать / Accepted 30.09.2020

Список литературы / References

1. UNICEF. *Progress for children. A report card on Nutrition*. 2006. Number 4. Available at: http://www.unicef.org/progressforchildren/2006n4/index_breastfeeding.html#15.
2. World Health Organization, UNICEF. *Baby-friendly Hospital Initiative*. 2009. Available online: <http://www.who.int/nutrition/topics/bfhi/en>.
3. Heller M.M., Fullerton-Stone H., Murase J.E. Caring for new mothers: diagnosis, management and treatment of nipple dermatitis in breastfeeding mothers. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1149–1161. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05445.x.
4. Agunbiade O.M., Ogunleye O.V. Constraints to exclusive breastfeeding practice among breastfeeding mothers in Southwest Nigeria: implications for scaling up. *Int Breastfeed J*. 2012;7:5. doi: 10.1186/1746-4358-7-5.
5. Niazi A., Rahimi V.B., Soheili-Far S., Askari N., Rahmanian-Devin P., Saneifar Z. et al. A Systematic Review on Prevention and Treatment of Nipple Pain and Fissure: Are They Curable? *J Pharmacopuncture*. 2018;21(3):139–150. doi: 10.3831/KPI.2018.21.017.
6. Mediano P., Fernández L., Rodríguez J.M., Marín M. Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:195. doi: 10.1186/1471-2393-14-195.
7. Eksioğlu A., Yesil Y., Demir Gungor D., Ceber Turfan E. The effects of different breastfeeding training techniques given for primiparous mothers before discharge on the incidence of cracked nipples. *Breastfeed Med*. 2017;12:311–315. doi: 10.1089/bfm.2016.0150.
8. Yogendra Prasad R., Chandrakala P., Manasa G. Common breast feeding problems in mothers in early postnatal period. *IJCP*. 2017;4(2):625–628. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20170721.
9. Santos K.J., Santana G.S., Vieira T. de O., Santos C.A., Giugliani E.R., Vieira G.O. Prevalence and factors associated with cracked nipples in the first month postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:209. doi: 10.1186/s12884-016-0999-4.
10. Chiurco A., Montico M., Brovedani P., Monasta L., Davanzo R. An IBCLC in the Maternity Ward of a Mother and Child Hospital: A Pre- and Post-Intervention Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(8):9938–9951. doi: 10.3390/ijerph120809938.
11. Arroyo R., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Fernández L., Rodríguez J.M. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1551–1558. doi: 10.1086/652763.
12. Травина М.Л., Попов А.Г., Попов С.А., Куликова Е.В. Профилактика трещин соска молочной железы в ранний послеродовой период. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(4):297–303. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1776.
13. Travina M.L., Popov A.G., Popov S.A., Kulikova E.V. Prevention of nipple cracks of the mammary gland in the early postnatal period. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2017;16(4):297–303. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i4.1776.
14. Vieira T.O., Vieira G.O., de Oliveira N.F., Mendes C.M., Giugliani E.R., Silva L.R. Duration of exclusive breastfeeding in a Brazilian population: new

- determinants in a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:175. doi: 10.1186/1471-2393-14-175.
14. Oakley L.L., Renfrew M.J., Kurinczuk J.J., Quigley M.A. Factors associated with breastfeeding in England: An analysis by primary care trust. *BMJ Open*. 2013;3(6):e002765. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002765.
 15. Witt A., Mason M.J., Burgess K., Flocke S., Zyzanski S. A case control study of bacterial species and colony count in milk of breastfeeding women with chronic pain. *Breastfeed Med*. 2014;9(1):29–34. doi: 10.1089/bfm.2013.0012.
 16. Tengku Alina T.I., Wan Manan W.M., Mohd Isa B. Factors predicting early discontinuation of exclusive breastfeeding among women in Kelantan, Malaysia. *Health and the Environment Journal*. 2013;4(1):42–54. Available at: <http://www.hej.kk.usm.my/pdf/HEJVol.4No.1/Article05.pdf>.
 17. Clemenson J., Oddie S., Renfrew M.J., McGuire W. Being baby friendly: Evidence-based breastfeeding support. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(2):F173–F178. doi: 10.1136/archdischild-2013-304873.

Информация об авторах:

Радзинский Виктор Евсеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: radzinsky@mail.ru

Ордианц Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: ordiyantc@mail.ru

Information about the authors:

Viktor E. Radzinskiy, Corresponding Member RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology of the Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: radzinsky@mail.ru

Irina M. Ordiansky, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology of the Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: ordiyantc@mail.ru

Синдром сгущения желчи у новорожденных и детей раннего возраста: факторы риска, терапия, прогноз. Разбор клинического случая

А.Н. Горяйнова^{1✉}, e-mail: alex.goriaynowa@yandex.ru

Е.В. Беленович², e-mail: belenovich.elena@yandex.ru

А.А. Худякова², e-mail: khudyash@gmail.com

Ю.А. Бронникова², e-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Л.В. Чурилова², e-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Синдром сгущения желчи, или билиарный сладж, вызывающий обструкцию общего желчного протока и нарушение пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку, занимает второе место среди «хирургических желтух» у новорожденных и детей раннего возраста. Ранняя диагностика синдрома необходима для своевременного проведения консервативной терапии, позволяющей избежать оперативного вмешательства и таких осложнений, как острый панкреатит, острый холецистит, желчнокаменная болезнь. К факторам риска синдрома сгущения желчи относятся недоношенность, экстремально низкая масса при рождении, длительное парентеральное питание, назначение диуретиков, цефалоспоринов III поколения. В случае угрозы билиарного сладжа показано проведение УЗИ органов брюшной полости в динамике и выявление характерных для этого синдрома признаков: дилатации общего желчного протока более 3 мм, наличие неоднородного осадка в желчном пузыре и общем желчном протоке. В статье дается клинический разбор случая синдрома сгущения желчи у девочки, родившейся с экстремально низкой массой и гестационным возрастом 29 нед. Состояние новорожденной при рождении очень тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена синдромом дыхательных расстройств 1-го типа, сразу же интубирована, начата ИВЛ. В возрасте 1 мес. 10 дней девочка переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в отделение для новорожденных. По данным УЗИ желчный пузырь овальной формы, размерами 26 x 6 мм, объемом 0,5 мл, имеется лабильный перегиб в области тела и шейки, стенки утолщены до 2 мм, слоистые, повышенной эхогенности, в просвете гиперэхогенное содержимое (замаскообразная желчь), что позволило сделать вывод о наличии синдрома сгущения желчи. Сразу же после УЗИ назначена урсодезоксихолевая кислота 20 мг/кг/сут, спустя 10 дней доза препарата была увеличена до 30 мг/кг/сут. Спустя две недели ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии без признаков синдрома сгущения желчи. Знание факторов риска билиарного сладжа позволяет своевременно назначить инструментальное обследование, обеспечить раннюю диагностику и назначение консервативной терапии, исключить хирургические методы лечения.

Ключевые слова: холестаз, желчь, синдром сгущения, билиарный сладж, обструкция, общий желчный проток

Для цитирования: Горяйнова А.Н., Беленович Е.В., Худякова А.А., Бронникова Ю.А., Чурилова Л.В. Синдром сгущения желчи у новорожденных и детей раннего возраста: факторы риска, терапия, прогноз. Разбор клинического случая. *Медицинский совет.* 2020;(18):134–141. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-134-141.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bile thickening syndrome in newborns and young children: risk factors, therapy, prognosis. A clinical case study

Aleksandra N. Goriaynova^{1✉}, e-mail: alex.goriaynowa@yandex.ru

Elena V. Belenovich², e-mail: belenovich.elena@yandex.ru

Anastasiya A. Khudyakova², e-mail: khudyash@gmail.com

Yuliya A. Bronnikova², e-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Lyudmila V. Churilova², e-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Bile thickening syndrome or biliary sludge causing obstruction of the common bile duct and impaired passage of bile into the duodenum ranks second among "surgical jaundice" in newborns and young children. The syndrome should be diagnosed early to conduct timely conservative treatment to avoid surgical intervention and complications such as acute pancreatitis, acute cholecystitis, cholelithiasis. Risk factors for bile thickening syndrome include prematurity, extremely low birth weight, long-

term parenteral nutrition, administration of diuretics, third generation cephalosporins. If a threat of biliary sludge arises, repeat abdominal ultrasound imaging and identification of the following signs of this syndrome are indicated: dilatation of CBD more than 3 mm, the presence of heterogeneous sediment in the gallbladder and common bile duct. The article presents a clinical discussion of a bile thickening syndrome case in an extremely low birth weight girl born at 29 weeks' gestational age. The condition of the newborn at birth was very severe. The severity of the condition was caused by the type 1 respiratory distress syndrome, the girl was immediately intubated and mechanically ventilated. At the age of 1 month 10 days, the girl was transferred from the intensive care unit to the neonatal unit. The ultrasonic imaging showed an oval-shaped gallbladder of 26 x 6 mm in size, 0.5 ml in volume, instable angulation of the gallbladder body and neck, the walls of up to 2 mm in thickness, laminated, hyperechogenic, hyperechoic contents in the lumen (ointment-like bile), which allowed to draw a conclusion about the presence of bile thickening syndrome. Ursodeoxycholic acid at a dose of 20 mg/kg/day was prescribed immediately after ultrasonic imaging. 10 days later the dose of the drug was increased to 30 mg/kg/day. Two weeks later, the child was discharged home in satisfactory condition without signs of bile thickening syndrome. Knowledge of the risk factors for biliary sludge makes it possible to assign timely instrumental examination, establish early diagnosis and prescribe conservative therapy, and exclude surgical methods of treatment.

Keywords: cholestasis, bile, bile thickening syndrome, biliary sludge, obstruction, common bile duct

For citation: Goryaynova A.N., Belenovich E.V., Khudyakova A.A., Bronnikova Yu.A., Churilova L.V. Bile thickening syndrome in newborns and young children: risk factors, therapy, prognosis. A clinical case study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):134–141. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-134-141.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром сгущения желчи – это экстрапеченочная обструкция билиарного тракта билиарным сладжем (слизистыми или желчными пробками) без признаков врожденной билиарной мальформации, без дефекта синтеза желчных кислот и без повреждения гепатоцитов [1]. Экстрапеченочные отделы билиарного тракта включают общий печеночный проток, общий желчный проток, пузырный проток и желчный пузырь. Как следует из определения синдрома сгущения желчи, для него не характерно развитие гепатоцитоза и повышение гепатоспецифического фермента аланинаминотрансферазы. Ведущим клиническим симптомом является появление ахолического стула вследствие нарушения пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку.

Синдром сгущения желчи (Inspissated bile syndrome, или синдром «грязной желчи») относится к редким причинам холестаза: у детей раннего возраста встречается в среднем в 1,36–6,2% всех вероятных причин конъюгированной (прямой) гипербилирубинемии [2, 3]. Среди основных вариантов «хирургических желтух» на долю синдрома сгущения желчи приходится 8,2% [4], лидирующее положение занимает билиарная атрезия (81,1%), третье место принадлежит аномалии развития общего желчного протока (7%). В подавляющем большинстве случаев синдром характерен для детей первых трех месяцев жизни, может развиваться без предрасполагающих факторов и существовать только как радиологический диагноз, когда УЗИ выявляет осадок в желчном пузыре и общем желчном протоке [3, 5].

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОГНОЗ

Считается, что билиарный сладж (синдром сгущения желчи) был впервые описан в 70-х гг. прошлого века благодаря появлению ультразвукового исследования [6]. Однако еще в 1916 г. были приведены примеры обструк-

ции общего желчного протока пробками из густой, вязкой желчи [7]. Образование сладжа зависит от физико-химического взаимодействия компонентов желчи (сложного раствора с многими составляющими), нарушения функции слизистой желчного пузыря и его моторики [6, 8]. В состав сладжа в первую очередь входят кристаллы моногидрата холестерина и билирубината кальция, взвешенные (или преципитированные) в слизи желчного пузыря. Кроме основных компонентов, сладж может включать другие соли кальция, протеин-липидные комплексы, муцин и ксенобиотики, в частности цефтриаксон [8]. Цефтриаксон экскретируется в мочу, но значительное его количество (от 30 до 60%) экскретируется в желчь как бивалентный анион [9], и в желчном пузыре его концентрация повышается в 20–150 раз [10]. Подобно билирубину, цефтриаксон может выпадать в осадок в виде комплексного соединения «кальций + цефтриаксон». Среди пациентов, получавших цефтриаксон, образование билиарного сладжа отмечается в 25–46% случаев [11].

Синдром сгущения желчи может разрешиться спонтанно (в 48,1% случаев, по данным E. Fitzpatrick et al.) или на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), в 6,6% случаев имеет место образование камней в общем желчном протоке или в желчном пузыре, около 4% детей требуют оперативного вмешательства [3]. Билиарный сладж может иметь такие осложнения, как билиарные колики, острый панкреатит, острый холецистит [6].

Ведущими факторами риска синдрома сгущения желчи в 47% случаев являются гемолиз, сепсис и недоношенность. Однако, кроме них, играют роль следующие [5, 6, 12–19]:

- Низкая масса при рождении.
- Парентеральное питание.
- Дегидратация (назначение диуретиков).
- Гемотрансфузии.
- Кистозный фиброз.
- Врожденные заболевания сердца.
- Интракраниальные, интраабдоминальные и ретроперитонеальные кровоизлияния.

- Парез кишечника.
- Длительное голодание, быстрая потеря массы.
- Цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтриаксон).
- Терапия октреотидом.
- Трансплантация костного мозга или других органов.

Среди перечисленных факторов риска особое место занимает парентеральное питание: доказано, что уже через 3 нед. полного парентерального питания билиарный сладж выявляется не менее чем у 6% пациентов, через 4–6 нед. – у 50%, после 6 нед. – у 100% [20].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА

Для подтверждения синдрома сгущения желчи или выявления его ранних признаков используются инструментальные методы, в первую очередь УЗИ. Основными признаками синдрома сгущения желчи являются умеренная дилатация интрапеченочных отделов билиарного тракта, увеличение диаметра общего желчного протока (иногда до 12,3 мм), густая вязкая желчь (осадок низкой эхогенности) в желчном пузыре и желчных протоках (рис. 1) [3, 5].

● **Рисунок 1.** Синдром сгущения желчи. Дилатация общего желчного протока. Билиарный сладж в общем желчном протоке [21]

● **Figure 1.** Bile thickening syndrome. Dilatation of the common bile duct. Biliary sludge in the common bile duct [21]

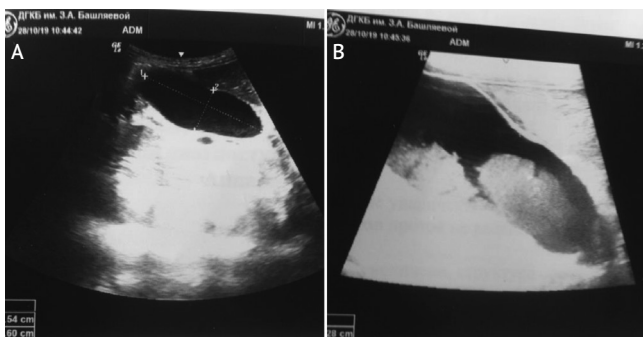


Диаметр общего желчного протока у детей первых 3 мес. жизни не должен превышать 1–1,2 мм. Как показали результаты УЗИ, проанализированных Е. Fitzpatrick в 2010 г. у 878 детей первых трех месяцев жизни с холеста-зом, дилатация общего желчного протока более 1,2 мм (от 1,2 до 12,3 мм) была обнаружена в 9% случаев. На долю детей с синдромом сгущения желчи в этой группе приходилось 71,1%. Доказано, что дилатация общего желчного протока более 3 мм характерна для синдрома сгущения желчи (чувствительность 100% и специфичность 87%). Ниже мы приводим ультразвуковые признаки изменения желчи, полностью подтверждающие дословный перевод термина “Inspissated bile syndrome” – синдром

«грязной желчи» (исследование проведено врачом отделения лучевой диагностики больницы им. З.А. Башляевой Ю.А. Бронниковой). На фотографиях с монитора (рис. 2А) видно, что содержимое желчного пузыря неоднородно, при внимательном осмотре обращает внимание осадок в области дна. Использование более чувствительного датчика и увеличение изображения на экране монитора (рис. 2В) позволяет более четко рассмотреть наличие осадка в желчном пузыре и подтвердить наличие синдрома сгущения желчи [22, 23].

● **Рисунок 2.** УЗИ органов брюшной полости. Синдром сгущения желчи у девочки с врожденным пороком сердца

● **Figure 2.** Abdominal ultrasound imaging. Bile thickening syndrome in a girl with congenital heart disease

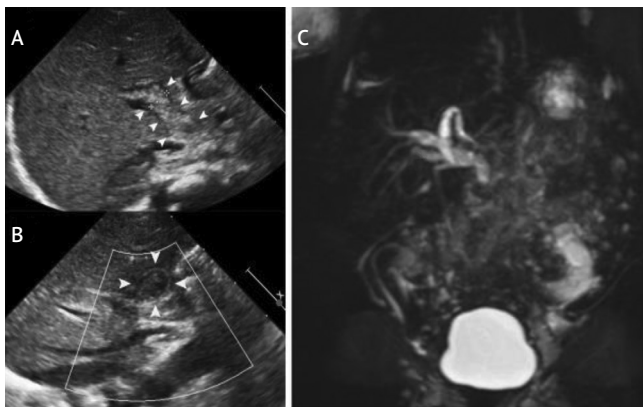


А – в области дна желчного пузыря и частично стенок взвесь со слабой эхогенностью; В – изображение выполнено с помощью более чувствительного датчика, хорошо определяется неоднородная взвесь в просвете желчного пузыря (выполнено Ю.А. Бронниковой, врачом отделения лучевой диагностики больницы им. З.А. Башляевой).

В диагностически трудных случаях для подтверждения синдрома сгущения желчи проводится магнитно-резонансная холангиография [1]. В пользу синдрома сгущения желчи свидетельствуют маленький желчный пузырь, диффузная дилатация интрапеченочных и экстрапеченочных желчных протоков, резкое сужение общего желчного протока после зоны дилатации (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Синдром сгущения желчи

● **Figure 3.** Bile thickening syndrome



УЗИ (А, В): умеренная дилатация интрапеченочных желчных протоков, дилатированный общий желчный проток, заполненный неоднородной эхогенной массой. Магнитно-резонансная холангиография (С): маленький желчный пузырь, умеренная дилатация интра- и экстрапеченочных желчных протоков, внезапный обрыв общего желчного протока, отсутствие пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку [1].

Для диагностики синдрома сгущения желчи используется также и интраоперативная холангиография через пунктированный желчный пузырь, позволяющая выявить полную обструкцию общего желчного протока с дилатацией пузырного протока и печеночного протока (рис. 4).

● **Рисунок 4.** Синдром сгущения желчи. Чрескожная холецистохолангиография через пунктированный желчный пузырь. Дилатация и обрыв общего желчного протока и умеренная дилатация интрапеченочных желчных протоков [24, 25]

● **Figure 4.** Bile thickening syndrome. Percutaneous cholecystocholeangiography via a gallbladder puncture. Dilatation and rupture of the common bile duct and moderate dilatation of the intrahepatic bile ducts [24, 25]



Терапия синдрома сгущения желчи у детей раннего возраста включает хирургические и консервативные методы. В оперативном лечении, позволяющем восстановить пассаж желчи в двенадцатиперстную кишку, нуждаются менее 4% детей с синдромом сгущения желчи (рис. 4). Исторически первым хирургическим вмешательством была лапаротомия с последующей ирригацией через доступ в общий желчный проток или желчный пузырь, выполненная W.E. Ladd в 1935 г. [7, 26].

В настоящее время существуют два основных варианта оперативного лечения билиарного сладжа: открытый хирургический дренаж с последующим лаважем желчных протоков физиологическим раствором и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) и чрескожная пункция желчного пузыря под контролем УЗИ с проведением холецистографии и дренированием желчных протоков [1, 4, 13, 21, 25–30]. С целью предупреждения утечки желчи нередко используется чрескожная транспеченочная пункция желчного пузыря [13, 21, 26, 30].

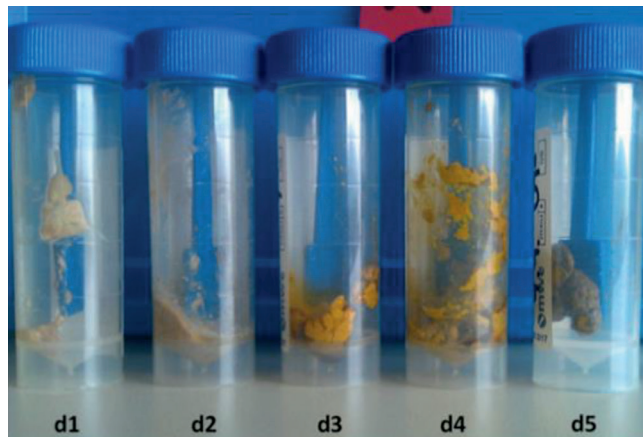
Показаниями для консультации хирургом и решения вопроса об оперативном лечении ребенка с синдромом сгущения желчи являются:

- Дилатация общего желчного протока более 3 мм [1, 3].
- Персистирующая желтуха и изменения в биохимическом анализе крови: нарастание уровня ферментов АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, ГГТП [1, 25].
- Отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии.

Оперативное лечение позволяет полностью восстановить пассаж желчи в двенадцатиперстную кишку (рис. 5).

● **Рисунок 5.** Полное восстановление пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку после успешного оперативного лечения билиарного сладжа: изменение окраски стула в течение 5 дней [25]

● **Figure 5.** Complete restoration of the bile passage into the duodenum after successful surgical treatment of biliary sludge: stool discoloration within 5 days [25]



Недостатками оперативного вмешательства являются осложнения и необходимость длительного доступа (в среднем 26 дней) к желчным протокам для их дренирования и лаважа [13]. Одним из частых осложнений (до 50% случаев) считается смещение катетера, требующее его переустановки [13], кроме этого, возможны кровотечения, билиарный перитонит и другие инфекции [26].

Консервативная терапия синдрома сгущения желчи у новорожденных и детей раннего возраста. Принципы консервативной терапии синдрома сгущения желчи в первую очередь включают анализ проводимой медикаментозной терапии и исключение из нее средств, способных вызвать сгущение желчи. Новорожденным, находящимся на искусственном вскармливании, рекомендуется назначение адаптированных смесей, обогащенных среднецепочечными триглицеридами. Обязательным является назначение УДХК 20–30 мг/кг/сут, жирорастворимых витаминов (табл. 1) [6, 19, 24].

В качестве альтернативы инвазивному хирургическому вмешательству рекомендуется использование полиненасыщенных жирных кислот (рис. 6), например 20%-ной

● **Таблица 1.** Дозы жирорастворимых витаминов у новорожденных и детей раннего возраста с холестазом (C. Dani et al., 2015 г.) [31]

● **Table 1.** Doses of fat-soluble vitamins in newborns and young children with cholestasis (C. Dani et al., 2015) [31]

Витамин	Доза
A	5000–25000 ед/сут
D	800–5000 ед/сут
E	15–25 ед/кг/сут
K	2,5–5 мг дважды в неделю, возможен ежедневный прием

жировой эмульсии для парентерального питания SMOFlipid [32]. В 1000 мл SMOFlipid содержится 60 г очищенного масла соевых бобов, 60 г среднецепочечных триглицеридов, 50 г очищенного оливкового масла, 30 г рыбьего жира, обогащенного омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (α -линоленовой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой). Теоретическая осмолярность эмульсии составляет 380 мосм/кг, биоусвояемость – 100%, по размерам частиц и биологическим свойствам SMOFlipid идентична эндогенным хиломикронам. Каждые 200 г жира в литре 20%-ной эмульсии SMOFlipid содержат 0,6 г α -линоленовой, 0,6 г эйкозапентаеновой и 0,1 г докозагексаеновой кислот. W.Y. Jun et al. [32] рекомендуют одновременное назначение УДХК 20 мг/кг/сут и жировой эмульсии 1,5 г/кг/сут в течение 3 нед. Скорость внутривенного введения жировой эмульсии 1 мл/ч [32].

● **Рисунок 6.** Пассаж желчи в двенадцатиперстную кишку после 3-недельной консервативной терапии УДХК и 20%-ной жировой эмульсией SMOFlipid [32]

● **Figure 6.** Bile passage into the duodenum after 3 weeks of conservative therapy with UDCA and SMOFlipid 20% lipid emulsion [32]



Полиненасыщенные жирные кислоты могут назначаться внутрь в капсулах (препарат Омасог, W.Y. Jun et al.) как замена внутривенному введению жировой эмульсии. Каждая капсула Омасог содержит 460 мг этилового эфира эйкозапентаеновой и 380 мг этилового эфира докозагексаеновой кислоты. Согласно рекомендациям [32], новорожденным и детям раннего возраста с синдромом сгущения желчи рекомендуется по ½ капсулы Омасог 4 раза в день в течение 3–4 мес. Авторы исследования [32] считают, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут играть роль холеретиков. Механизм действия полиненасыщенных жирных кислот включает улучшение клиренса липидов, индукцию окисления печеночных жирных кислот, модуляцию воспаления и метаболизм желчных кислот [33–35].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Г. родилась на 29-й нед. гестации с массой 900,0 г и оценкой по шкале Апгар 3/5 баллов. Неонатальный и кардиоскрининг отрицательные, группа крови O(I) первая, Rh (+), фенотип CcDEe, Kell отрицательный.

Матери ребенка 23 года, беременность первая, протекавшая с токсикозом в первом триместре и гестозом. Роды оперативные (экстренное кесарево сечение из-за нарастающей гипоксии плода), в ягодичном предлежании. Околоплодные воды светлые. Группа крови матери O(I), Rh (+). Во время беременности у матери ребенка выявлен высокий титр антител класса IgG к токсоплазме и CMV.

Состояние новорожденной при рождении очень тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена синдромом дыхательных расстройств 1-го типа, сразу же интубирована, начата ИВЛ. Спустя 6 мин. после начала ИВЛ переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Там эндотрахеально введен сурфактант. На 6-е сут. жизни была переведена на осцилляторную ИВЛ, на которой находилась до 23 сут. жизни. В отделении реанимации отмечалось однократное повышение СРБ до 220,9 мг/л, постоянно регистрировалось повышение щелочной фосфатазы (от 871 до 1500 ед/л), АлАт и АсАт были в пределах нормы.

В возрасте 1 мес. 10 дней девочка переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в отделение для новорожденных №2 ДГКБ им. З.А. Башляевой в состоянии средней степени тяжести с диагнозом «Недоношенность 29 нед. Постконцептуальный возраст 35–36 нед. Бронхолегочная дисплазия, новая форма, среднетяжелое течение. ДН 0–1-й степени. Гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС I–II степени, синдром угнетения безусловно-рефлекторной деятельности, синдром вегетовисцеральной дисфункции. Врожденная пневмония, реконвалесцент. Функционирующие фетальные коммуникации: открытый артериальный проток. Открытое овальное окно. НК-0. Анемия недоношенных. Неонатальная тромбоцитопения. Транзиторная неонатальная гипогликемия».

Вес при поступлении в отделение 2000,0 г. Кожные покровы розовые, стул окрашен.

Терапия в отделении для новорожденных больницы им. З.А. Башляевой

Лечебно-охранительный режим (находится в условиях термодроватки).

Энтеральное кормление (соска/зонд) каждые 3 ч по 45–50 мл сцеженным грудным молоком, докорм смесью «ПреНАН».

Элькар 30% по 5 капель 3 раза в сутки per os.

Витамин Д3 по 2 капли (1000 ME) x 1 раз в сутки.

Мальтофер 5 мг/кг/сут (4 капли x 1 раз в сутки).

Витамин Е 10% 2 капли x 1 раз в сутки.

Фолиевая кислота 50 мкг x 1 раз в сутки.

В больнице им. З.А. Башляевой состояние средней тяжести, назначенный объем питания усваивает, кожные покровы розовые, стул окрашен. Однако, учитывая наличия факторов риска синдрома сгущения желчи (экстремально низкая масса при рождении, гестационный возраст 29 нед.) и имеющиеся ранее в отделении реанимации признаки холестаза (постоянное повышение щелочной фосфатазы), для исключения билиарного сладжа на 11-й день госпитализации проведено УЗИ органов брюшной полости.

По данным УЗИ желчный пузырь овальной формы, размером 26 x 6 мм, объемом 0,5 мл. Имеется лабильный перегиб в области тела и шейки, стенки утолщены до 2 мм, слоистые, повышенной эхогенности, в просвете гиперэхогенное содержимое (замазкообразная желчь). Наличие замазкообразной желчи позволило сделать вывод о наличии синдрома сгущения желчи. Сразу же после УЗИ назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК) 20 мг/кг/сут. В этот же день взята кровь для проведения биохимического анализа крови. В биохимическом анализе крови выявлено незначительное повышение уровня общего билирубина и щелочной фосфатазы (табл. 2). Оставлена назначенная доза УДХК (20 мг/кг/сут).

● **Таблица 2.** Биохимический анализ крови на 11-й день госпитализации

● **Table 2.** Biochemical blood test on Day 11 of hospitalization

Показатель	Результат	Норма
Общий билирубин	27 мкмоль/л	1,7–21
Прямой билирубин	5 мкмоль/л	0–5
АсАт	36 ед/л	0–35
АлАт	15 ед/л	0–45
ЛДГ	576 ед/л	0–430
Щелочная фосфатаза	788 ед/л	0–727
Глюкоза	5,3 ммоль/л	1,9–5,5
ГГТП	179 ед/д	0–200
СРБ	9 мг/л	0–10

Спустя 10 дней от начала терапии УДХК на 21-й день госпитализации ребенка в больницу им. З.А. Башляевой повторно проведено УЗИ органов брюшной полости.

Результаты повторного УЗИ

Желчный пузырь овальной формы, размерами 30 x 5 мм, объемом 0,4 мл. Имеется лабильный перегиб в области тела и шейки. Стенки неравномерной толщины, максимум до 1,5 мм, повышенной эхогенности, в просвете желчного пузыря гиперэхогенные включения до 3 мм в диаметре, без акустической дорожки, контуры неровные, нечеткие (замазкообразная желчь). Общий желчный проток диаметром до 5 мм, прослеживается на расстоянии до 20 мм, стенки неровные, нечеткие, просвет гипоехогенный.

Полученные результаты (наличие в просвете желчного пузыря гиперэхогенных включений без акустической дорожки с нечеткими контурами, увеличение диаметра общего желчного протока до 5 мм) позволили подтвердить наличие синдрома сгущения желчи. Следует обратить внимание, что окраска стула в день повторного проведения УЗИ была обычной, но, учитывая отрицательную динамику по данным УЗИ, в этот же день доза УДХК была увеличена до 30 мг/кг/сут.

На следующий день после проведения УЗИ и увеличения дозы УДХК у ребенка появился ахоличный стул (рис. 7). В этот же день был взят биохимический анализ крови (табл. 3). В биохимическом анализе крови выявлена отрицательная динамика: конъюгированная гипербилирубинемия (общий билирубин 46 мкмоль/л, прямой билирубин 31 мкмоль/л), сохранялось повышение щелочной фосфатазы. В связи с появлением ахолического стула, увеличением диаметра общего желчного протока более 3 мм (в нашем случае до 5 мм), нарастанием холестаза, несмотря на проводимую терапию УДХК, девочка была осмотрена детским хирургом для решения вопроса о необходимости оперативного лечения.

● **Рисунок 7.** Ахоличный стул у девочки 2 мес. с синдромом сгущения желчи

● **Figure 7.** Acholic stool in a 2-month-old girl with bile thickening syndrome



Учитывая отсутствие синдрома гепатоцитолита, незначительное повышение общего билирубина, снижение щелочной фосфатазы по сравнению с предыдущим ана-

● **Таблица 3.** Биохимический анализ крови на 21-й день госпитализации

● **Table 3.** Biochemical blood test on Day 21 of hospitalization

Показатель	Результат	Норма
Общий билирубин	46 мкмоль/л	1,7–21
Прямой билирубин	21 мкмоль/л	0–5
АсАт	50 ед/л	0–35
АлАт	21 ед/л	0–45
ЛДГ	608 ед/л	0–430
Щелочная фосфатаза	744 ед/л	0–727
Глюкоза	4,6 ммоль/л	1,9–5,5
ГГТП	189 ед/д	0–200
СРБ	37,7 мг/л	0–10

лизом и нормальный уровень ГГТП, было принято решение о продолжении консервативной терапии (УДХК) и наблюдении за ребенком в динамике. На второй день после увеличения дозы УДХК появилось окрашивание стула, на третий день окраска стала более интенсивной. Терапия УДХК была продолжена в дозе 30 мг/кг/сут. Спустя две недели ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии без признаков синдрома сгущения желчи.

Представленный клинический случай демонстрирует раннюю диагностику синдрома сгущения желчи и его благоприятный исход у 2-месячного ребенка на фоне терапии УДХК без оперативного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром сгущения желчи относится к редким причинам холестаза у новорожденных и детей раннего возраста, в некоторых случаях требующим оперативного вмешательства. Знание факторов риска билиарного сладжа позволяет своевременно назначить инструментальное обследование, в первую очередь УЗИ, обеспечить раннюю диагностику синдрома сгущения желчи и назначение консервативной терапии, исключить хирургические методы лечения.



Поступила / Received 28.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2020

Принята в печать / Accepted 18.10.2020

Список литературы / References

- Chen S.M., Liao Y.Y., Lin C.P. Inspissated bile syndrome: A rare cause of neonatal cholestasis. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(4):449–450. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.002.
- Gottesman L.E., Del Vecchio M.T., Aronoff S.C. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatrics.* 2015;15:192. doi: 10.1186/s12887-015-0506-5.
- Fitzpatrick F., Jardine R., Farrant P., Karani J., Davenport M., Mieli-Vergani G., Baker A. Predictive Value of Bile Duct Dimensions Measured by Ultrasound in Neonates Presenting With Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(1):55–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b226.
- Davenport M., Betalli P., D'Antiga L., Cheeseman P., Mieli-Vergani G., Howard E.R. The spectrum of surgical jaundice in infancy. *J Pediatr Surg.* 2003;38(10):1471–1479. doi: 10.1016/s0022-3468(03)00498-6.
- Gubernick J.A., Rosenberg H.K., Ilasslan H., Kessler A. US approach to jaundice in infants and children. *Radiographics.* 2000;20(1):173–195. doi: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja25173.
- Ko C.W., Sekijima J.H., Lee S.P. Biliary sludge. *Ann Intern Med.* 1999; 130(4 Pt. 1):301–311. doi: 10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00016.
- Ladd W.E. Congenital obstruction of the bile ducts. *Annals of Surgery.* 1935;102(4):742–751. doi: 10.1097/0000658-193510000-00021.
- Ko C.W., Murakami C., Sekijima J.H., Kim M.H., McDonald G.B., Lee S.P. Chemical composition of gallbladder sludge in patients after marrow transplantation. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(6):1207–1210. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8651172>.
- Kim Y.S., Kestell M.F., Lee S.P. Gall-bladder sludge: lessons from ceftriaxone. *J Gastroenterol Hepatol.* 1992;7(6):618–621. doi: 10.1111/j.1440-1746.1992.tb01496.x.
- Park H.Z., Lee S.P., Schy A.L. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology.* 1991;100(6):1665–1670. doi: 10.1016/0016-5085(91)90667-A.
- Shiffman M.L., Keith F.B., Moore E.W. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. in vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology.* 1990;99(6):1772–1778. doi: 10.1016/0016-5085(90)90486-k.
- Володин Н.Н., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. (ред.). Неонатология. В: Володин Н.Н., Мухина Ю.Г. (ред.). Детские болезни. М.: Династия; 2011. Т. 1. 512 с. Volodin N.N., Mukhina Yu.G., Chubarova A.I. (ed.). Neonatology. In: Volodin N.N., Mukhina Yu.G. (ed.). *Childhood diseases.* Moscow: Dinastiya; 2011. Vol. 1. 512 p. (In Russ).
- Bollu B.K., Dawrant M.J., Thacker K., Thomas G., Chenapragadda M., Gaskin K., Shun A. Inspissated bile syndrome: Safe and effective minimally invasive treatment with percutaneous cholecystostomy in neonates and infants. *J Pediatr Surg.* 2016;51(12):2119–2122. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.053.
- Miloh T., Rosenberg H.K., Kochin I., Kerkar N. Inspissated bile syndrome in a neonate treated with cefotaxime: sonographic aid to diagnosis, management, and follow-up. *J Ultrasound Med.* 2009;28(4):541–544. doi: 10.7863/jum.2009.28.4.541.
- Rozmanic V., Banac S., Ivošević D., Cace N. Biliary colic and sonographic evidence of pseudocholelithiasis 36 h after treatment with ceftriaxone. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(10):658–661. Available at: https://www.researchgate.net/publication/6818041_Biliary_colic_and_sonographic_evidence_of_pseudocholelithiasis_36_h_after_treatment_with_ceftriaxone.
- Schaad U.B., Tschäppeler H., Lentze M.J. Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5(6):708–710. doi: 10.1097/00006454-198611000-00026.
- Bor O., Dinleyici E.C., Kebapci M., Aydogdu S.D. Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study. *Pediatr Int.* 2004;46(3):322–344. doi: 10.1111/j.1328-0867.2004.01884.x.
- Klar A., Branski D., Akerman Y., Nadjari M., Berkun Y., Moise J. et al. Sludge ball, pseudolithiasis, cholelithiasis and choledocholithiasis from intrauterine life to 2 years: a 13-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(4):477–480. doi: 10.1097/01.mpg.0000151749.01631.21.
- Jain A., Poddar U., Elhence P., Tripathi A., Shava U., Yachha S.K. Cholestasis in a neonate with ABO haemolytic disease of newborn following transfusion of ABO group-specific red cells compatible with neonatal serum: inspissated bile syndrome. *Blood Transfus.* 2014;12(4):621–623. doi: 10.2450/2014.0099-14.
- Messing B., Bories C., Kuntslinger F., Bernier J.J. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology.* 1983;84(5 Pt. 1):1012–1019. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6403401>.
- Chang S.H., Joo S.M., Yoon C.S., Lee K.H., Lee S.M. Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in a Two-Month-Old Infant with Inspissated Bile Syndrome. *Yonsei Med J.* 2018;59(7):904–907. doi: 10.3349/ymj.2018.59.7.904.
- Hernanz-Schulman M., Ambrosino M.M., Freeman P.C., Quinn C.B. Common bile duct in children: sonographic dimensions. *Radiology.* 1995;195(1):193–195. doi: 10.1148/radiology.195.1.7892467.
- Carroll B.A., Oppenheimer D.A., Muller H.H. High-frequency real-time ultrasound of the neonatal biliary system. *Radiology.* 1982;145(2):437–440. doi: 10.1148/radiology.145.2.7134449.
- Heaton N.D., Davenport M., Howard E.R. Intraluminal biliary obstruction. *Arch Dis Child.* 1991;66(12):1395–1398. doi: 10.1136/ad.66.12.1395.
- Berger S., Schibli S., Stranzinger E., Cholewa D. One-stage laparoscopic surgery for inspissated bile syndrome: case report and review of surgical techniques. *Springerplus.* 2013;2:648. doi: 10.1186/2193-1801-2-648.
- Sideeka N., Shaikh R., Chaudry G. Single Procedure Saline Lavage for Treatment of Inspissated Bile. *Case Rep Radiol.* 2020;2020:8816599. doi: 10.1155/2020/8816599.
- Gunnarsdóttir A., Holmqvist P., Arnbjörnsson E., Kullendorff CM. Laparoscopic aided cholecystostomy as a treatment of inspissated bile syndrome. *J Pediatr Surg.* 2008;43(4):e33–e35. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.12.068.
- Gao Z.G., Shao M., Xiong Q.X., Tou J.F., Liu W.G. Laparoscopic cholecystostomy and bile duct lavage for treatment of inspissated bile syndrome: a single-center experience. *World J Pediatr.* 2011;7(3):269–271. doi: 10.1007/s12519-011-0321-5.
- Lieber J., Piersma F.E., Sturm E. et al. Surgical treatment of inspissated bile syndrome using a 2-stage pure laparoscopic approach: a case report. *J Pediatr Surg.* 2012; 47(12):e47–50. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.043.
- Helin R., Bhat R., Rao B. Ultrasound-guided percutaneous cholecystostomy for acute neonatal biliary obstruction. *Neonatology.* 2007;91(4):266–270. doi: 10.1159/000098174.
- Dani C., Pratesi S., Raimondi F., Romagnoli C. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015;41:69. doi: 10.1186/s13052-015-0178-7.
- Jun W.X., Cho M.J., Han H.S., Bae S.H. Use of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids to Treat Inspissated Bile Syndrome: A Case Report. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016;19(4):286–290. doi: 10.5223/pghn.2016.19.4.286.
- Jonkers I.J., Smelt A.H., Princen H.M., Kuipers F., Romijn J.A., Boverhof R. et al. Fish oil increases bile acid synthesis in male patients with hypertriglyceridemia. *J Nutr.* 2006;136(4):987–991. doi: 10.1093/jn/136.4.987.
- Bae S.H., Park H.S., Han H.S., Yun I.J. Omega-3 polyunsaturated fatty acid for cholestasis due to bile duct paucity. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17(2):121–124. doi: 10.5223/pghn.2014.17.2.121.
- Nandivada P., Carlson S.J., Chang M.I., Cowan E., Gura K.M., Puder M. Treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: the role of lipid emulsions. *Adv Nutr.* 2013;4(6):711–717. doi: 10.3945/an.113.004770.

Информация об авторах:

Горайнова Александра Никитична, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail alex.goriaynova@yandex.ru

Беленович Елена Викторовна, заведующая неонатологическим отделением №2, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail belenovich.elena@yandex.ru

Худякова Анастасия Алексеевна, врач-неонатолог неонатологического отделения №1, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail khudyash@gmail.com

Бронникова Юлия Алексеевна, врач ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Чурилова Людмила Владимировна, врач ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Aleksandra N. Goriaynova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail alex.goriaynova@yandex.ru

Elena V. Belenovich, Head of Neonatology Department No. 2, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail belenovich.elena@yandex.ru

Anastasiya A. Khudyakova, Neonatologist, Neonatology Department No. 1, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail khudyash@gmail.com

Yuliya A. Bronnikova, Ultrasonic Medical Investigation Specialist, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Lyudmila V. Churilova, Ultrasonic Medical Investigation Specialist, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Влияние комплаенса приема холекальциферола на частоту респираторных инфекций у детей раннего возраста

И.Н. Захарова¹
А.Н. Цуцаева²
В.А. Курьянинова²

Л.Я. Климов^{2✉},
e-mail: klimov_leo@mail.ru
С.В. Долбня²

А.Л. Заплатников¹
Н.Е. Верисокина²
Ш.О. Кипкеев²

А.А. Дятлова²
Д.В. Бобрышев²
М.Е. Пономарёва²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Резюме

Введение. Несколько десятилетий назад впервые появились данные о наличии рецепторов к витамину D (VDR) на поверхности различных клеток организма человека, что послужило предпосылкой к исследованиям об изучении роли витамина D в развитии ряда заболеваний, в т. ч. и инфекционных.

Цель работы. Оценка взаимосвязи между приемом препаратов холекальциферола, синтезом дефензинов, а также частотой и структурой заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей раннего возраста.

Материал и методы. Обследовано 108 здоровых детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет, из которых адекватно обеспеченных витамином D – 34 (31,5%), с недостаточностью – 40 (37,0%), дефицитом витамина D – 27 (25,0%) и тяжелым дефицитом – 7 (6,5%) детей. После курса коррекции гиповитаминоза D лечебными дозами всем пациентам назначалась профилактическая доза препаратов холекальциферола (1000 МЕ/сут) курсом 6 мес.

Результаты. Лечебные дозы холекальциферола способствовали приросту β 1- и β 2-дефензина, между суточной дозой витамина D и приростом β 2-дефензина выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Прием профилактической дозы холекальциферола 1000 МЕ/сут в течение 6 мес. сопровождался дальнейшим увеличением продукции АМП – уровень β 1-дефензина вырос в 2,4 раза ($p < 0,001$), а уровень β 2-дефензина – в 2,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. На фоне проводимой дотации препаратами холекальциферола частота респираторной заболеваемости составила $1,7 \pm 0,2$ раза в 6 мес. В группе детей с оптимальной обеспеченностью витамином D имелось достоверно большее число неболевших по сравнению с группами детей с недостаточностью и дефицитом витамина D.

Выводы. Прием препаратов витамина D способствует приросту уровней антимикробных пептидов и снижает частоту и тяжесть острых респираторных инфекций у детей раннего возраста.

Ключевые слова: витамин D, антимикробные пептиды, заболеваемость, острые респираторные инфекции, дети

Для цитирования: Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Долбня С.В., Заплатников А.Л., Верисокина Н.Е., Кипкеев Ш.О., Дятлова А.А., Бобрышев Д.В., Пономарёва М.Е. Влияние комплаенса приема холекальциферола на частоту респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2020;(18):142–150. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-142-150.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Impact of compliance with cholecalciferol administration on the incidence of respiratory infections in young children

Irina N. Zakharova¹
Anna N. Tsutsaeva²
Victoriya A. Kuryaninova²

Leonid Ya. Klimov^{2✉},
e-mail: klimov_leo@mail.ru
Svetlana V. Dolbnya²

Andrey L. Zaplatnikov¹
Natalia E. Verisokina²
Shamil O. Kipkeev²

Anna A. Dyatlova²
Dmitry V. Bobryshev²
Maria E. Ponomareva²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Introduction. Data on the vitamin D receptors (VDR) found on the surface of a large number of cell types of the human body were first published several decades ago, which served as a prerequisite to study the role of vitamin D in the development of some diseases, including infections.

Objective of the study. Evaluate the relationship between administration of cholecalciferol supplements, the synthesis of defensins, and the incidence and morbidity patterns of acute respiratory infections (ARI) in young children.

Material and methods. 108 healthy children aged 1 month to 3 years were examined, of which 34 (31.5%) were vitamin D sufficient, 40 (37.0%) had a vitamin D insufficiency, 27 (25.0%) had a vitamin D deficiency and 7 (6.5%) children had severe vitamin D deficiency. After the course of treatment of vitamin D deficiency with therapeutic doses, all patients were prescribed prophylactic doses of cholecalciferol supplements (1000 IU/day) for a 6-month course.

Results. Therapeutic doses of cholecalciferol promoted β 1 and β 2-defensin expression; a direct correlation was found between the daily dose of vitamin D and the increase of β 2-defensin expression ($r = 0.34$, $p < 0.05$). Administration of cholecalciferol in the

prophylactic dose of 1000 IU/day for 6 months was accompanied by the further increase in antimicrobial peptide (AMP) production, which resulted in the increase of the β 1-defensin level by 2.4 times ($p < 0.001$) and β 2-defensin level by 2.5 times ($p < 0.001$) as compared with the baseline levels. The incidence of respiratory morbidity amounted to 1.7 ± 0.2 episodes every 6 months against the background of ongoing cholecalciferol supplementation. The number of patients, who were not infected, was significantly more in the group of children with optimal vitamin D status, than in the groups of children with vitamin D insufficiency and deficiency. **Conclusions.** Administration of vitamin D supplements induces antimicrobial peptide expression and reduces the frequency and severity of acute respiratory infections in young children.

Keywords: vitamin D, antimicrobial peptides, morbidity, acute respiratory infections, children

For citation: Zakharova I.N., Tsutsaeva A.N., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Zaplatnikov A.L., Verisokina N.E., Kipkeev Sh.O., Dyatlova A.A., Bobryshev D.V., Ponomareva M.E. Impact of compliance with cholecalciferol administration on the incidence of respiratory infections in young children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):142–150. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-142-150.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день все более актуально встает вопрос о профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний, в связи с чем современные исследования направлены на поиск новейших механизмов формирования иммунологической защиты организма человека от различных заболеваний. Несколько десятилетий назад впервые появились данные о наличии рецепторов к витамину D (VDR) на поверхности различных клеток организма человека, что послужило предпосылкой к исследованиям об изучении роли витамина D в развитии ряда заболеваний, в т. ч. и инфекционных [1–4].

В конце прошлого столетия VDR были обнаружены на поверхности клеток иммунной системы, что способствовало созданию идеи о влиянии витамина D на функцию иммунной системы человека, включая звенья как врожденного, так и приобретенного иммунитета [5]. Учитывая тот факт, что иммунные клетки также экспрессируют CYP27B1, это позволяет локально обеспечивать преобразование $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [6, 7]. В исследованиях продемонстрировано прямое влияние активных метаболитов витамина D на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток иммунной системы [8–12]. Однако помимо прямого модулирующего действия иммунотропные эффекты витамина D заключаются в его положительном влиянии на продукцию антимикробных пептидов (АМП) за счет его взаимодействия с рецепторами VDR в промоторных частях генов, ответственных за синтез определенных АМП [13–16].

АМП представлены различными семействами катионных белковых молекул, которые являются эволюционно старейшими факторами врожденного иммунитета [16, 17]. В организме человека имеется большое разнообразие АМП, но наибольшее значение имеют семейства дефензинов и кателицидина.

АМП из семейства дефензинов обладают широким спектром действия в отношении многих вирусов, бактерий и грибов [13, 14, 17–19], в т. ч. и возбудителей респираторных инфекций. Продemonстрирована активность β 2-дефензинов в отношении *H. influenzae*, в частности, показано, что происходит ингибирование адгезии возбудителя к эпителиальным клеткам среднего уха [17]. H.Y. Lee et al. продемонстрировали роль β 2-дефензинов в снижении

частоты наиболее распространенных возбудителей ОРИ в детском возрасте: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* [18].

Говоря о клиническом значении витамина D, необходимо отметить его роль в снижении частоты развития ряда инфекционных заболеваний, в т. ч. респираторных.

Наиболее изученным среди противоинфекционных эффектов витамина D является его роль в снижении частоты туберкулеза. В многочисленных исследованиях, посвященных данному вопросу, показано, что среди больных туберкулезом существенно чаще встречается дефицит витамина D, при этом тяжесть заболевания также коррелирует со статусом витамина D [20–23].

Именно на примере взаимодействия молекулы кателицидина с *M. tuberculosis* был открыт путь витамин-D-зависимой продукции АМП: после проникновения микобактерии в макрофаги и активации их γ -интерфероном происходит взаимодействие активных форм витамина D с рецепторами, после чего активируется синтез АМП по TLR2/1-ассоциированному пути [21].

Исследования среди взрослого населения показали зависимость между недостаточностью витамина D и увеличением частоты инфекции верхних дыхательных путей [24, 25]. Исследования среди детей, в основном касающиеся инфекций нижних дыхательных путей (подтвержденные пневмонии и бронхиолиты), продемонстрировали взаимосвязь между низким уровнем кальцидиола сыворотки и более высоким риском ИНДП у детей в Индии [26], Бангладеш [27] и Турции [28].

Результаты проведенного в 2013 г. метаанализа, включавшего 11 плацебо-контролируемых исследований с участием 5 660 пациентов в возрасте от 6 мес. до 75 лет, доказали защитный эффект приема препаратов витамина D против инфекций дыхательных путей (грипп, пневмония, ОРИ, ОР = 0,64, 95% ДИ 0,49–0,84) [29].

Недавний метаанализ 8 исследований, включающий 20 966 субъектов, продемонстрировал, что лица с дефицитом витамина D имели существенно больший риск развития пневмонии (ОР 1,64, 95% ДИ: 1,00, 2,67) [30].

Рандомизированное контролируемое исследование с участием 960 детей продемонстрировало значимый эффект оптимального статуса витамина D у детей, заключающийся в снижении частоты развития ИНДП (ОР: 1,26, 95% ДИ: 1,03–1,55) [31].

Систематический обзор и метаанализ с участием детей старшего возраста и взрослых, включивший 19 исследований, выявил значительную обратную связь между концентрацией 25(OH)D и риском развития ОРВИ у детей [32].

В некоторых наблюдательных исследованиях была продемонстрирована отрицательная корреляционная зависимость между уровнем кальцидиола сыворотки крови и тяжестью ОРВИ, которая определялась продолжительностью заболевания, госпитализацией и степенью тяжести [33, 34], однако метаанализ этих результатов не проводился.

Цель работы – оценка взаимосвязи между приемом препаратов холекальциферола, синтезом дефензинов, а также частотой и структурой заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей раннего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках регионального фрагмента фармакоэпидемиологического исследования РОДНИЧОК-2, проводившегося в Северо-Кавказском федеральном округе, выполнен анализ зависимости уровней АМП из семейства β-дефензинов (β1- и β2-дефензины) от обеспеченности витамином D у детей раннего возраста.

В исследовании приняли участие 108 условно здоровых детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет жизни, из которых 50 (46,3%) – первого года жизни, 30 (27,8%) – второго и 28 (25,9%) – третьего года жизни.

После получения результатов первого определения концентрации кальцидиола и АМП сыворотки общая группа пациентов была распределена на подгруппы в зависимости от исходной на момент начала исследования обеспеченности витамином D: пациенты с адекватной обеспеченностью витамином D – 34 (31,5%), с недостаточностью – 40 (37,0%) детей, дефицитом витамина D – 27 (25,0%) детей и тяжелым дефицитом – 7 (6,5%) пациентов. Назначение лечебных доз холекальциферола происходило дифференцированно в зависимости от исходной обеспеченности витамином D.

На этапе коррекции статуса витамина D (второй этап исследования) детьми с гиповитаминозом D в течение 30 дней принимались т. н. лечебные дозировки препаратов холекальциферола, а детьми, у которых на первом этапе уровень обеспеченности соответствовал нормальному (более 30 нг/мл), профилактическая доза составила 1000 МЕ/сут.

На третьем этапе исследования детям назначалась профилактическая доза водного раствора холекальциферола 1000 МЕ/сут длительностью курса 6 мес., после чего пациенты вновь приглашались на визит, во время которого проводился повторный сбор анамнестических данных, в т. ч. сведения о количестве перенесенных острых респираторных заболеваний в течение 6 мес., их тяжести, а также оценка параметров физического развития ребенка. К концу третьего этапа исследования численность выборки составила 72 ребенка, что составило 66,7% от исходного числа детей, вошедших в группу.

Обеспеченность витамином D оценивалась на основании определения концентрации кальцидиола (25(OH)D) сыворотки крови методом конкурентного хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA), выполненного в лаборатории научного центра «ЭФИС» г. Москвы.

Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с критериями, отраженными в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции (2018)»: концентрация кальцидиола сыворотки менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л) – тяжелый дефицит витамина D; уровень кальцидиола сыворотки от 10 до 20 нг/мл (25–50 нмоль/л) – дефицит; концентрация 25(OH)D от 21 до 30 нг/мл (51–75 нмоль/л) – недостаточность; адекватный уровень витамина D определялся как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л); уровень с возможным проявлением токсичности – более 100 нг/л (более 250 нмоль/л); абсолютно токсичный уровень – концентрация 25(OH)D более 200 нг/мл (более 500 нмоль/л) [35].

Содержание β1- и β2-дефензинов в образцах сыворотки крови определяли иммуноферментным методом (сэндвич-метод) с использованием набора реактивов SEB373Hu и SEA072Hu фирмы Cloud-Clone-Corp.® (США/КНР) соответственно на мультимодальном ридере Varioskan Flash “Thermo Fisher Scientific” (США) в научно-исследовательской лаборатории «Нанобиотехнология и биофизика» Центра биотехнологического инжиниринга Северо-Кавказского федерального университета г. Ставрополя. Для оценки уровней β1- и β2-дефензинов нет общепринятых референсных значений.

Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA 10.0. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (25Q-75Q). В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента, при аномальном распределении в группах с количественными непараметрическими данными – U-критерий Манна – Уитни. Для выявления статистической значимости различий между качественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок и точный критерий Фишера (если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30). Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На фоне профилактического приема препаратов витамина D в общей группе пациентов произошло снижение концентрации 25(OH)D сыворотки крови относительно

результатов после курса коррекции лечебными дозами: медиана в третьей точке составила 28,9 (24,7–36,8) нг/мл по сравнению с результатами во второй точке исследования – 49,1 (39,7–69,75) нг/мл ($p < 0,001$). Обнаруженная динамика прежде всего обусловлена снижением комплаенса приема препаратов холекальциферола родителями детей [36]. В частности, к моменту заключительного забора крови лишь 12 (17,1%) из 70 дошедших до конца третьего этапа исследования детей продолжали принимать рекомендованные профилактические дозы препаратов холекальциферола, в то время как 58 (82,9%), несмотря на рекомендации, прервали профилактический прием препаратов витамина D. Закономерно, что между комплаентными пациентами и детьми, прервавшими курс профилактики, выявлена существенная разница в уровне 25(OH)D в третьей точке исследования: 45,15 (29,8–51,3) и 27,3 (24,3–34,9) нг/мл соответственно ($p < 0,01$).

В табл. 1 представлена динамика исследуемых параметров на каждом этапе исследования.

● **Таблица 1.** Динамика 25(OH)D, β 1- и β 2-дефензинов на фоне приема лечебных (1 мес.) и профилактических (6 мес.) доз холекальциферола

● **Table 1.** Changes in 25(OH)D, β 1- and β 2-defensin levels during administration of therapeutic (1 month) and prophylactic (6 months) doses of cholecalciferol

Параметр Визит	Уровень 25(OH)D, нг/мл	Уровень β 1-дефензина, пг/мл	Уровень β 2-дефензина, пг/мл
I – исходный уровень	24,8 [17,6–32,5]	3,3 [2,2–5,9]	240,7 [86,8–686,6]
II – через 1 мес.	49,1** [39,7–69,8]	3,7* [2,3–6,3]	514,2** [468,2–1 105,0]
III – через 6 мес.	28,9** [24,7–36,8]	7,8** [6,2–10,4]	586,0** [475,5–1 135,9]

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с предыдущим этапом исследования: * $p < 0,05$ – ** $p < 0,001$.

Концентрация АМП на фоне профилактического курса холекальциферола продолжала возрастать. Прием витамина D способствовал увеличению концентрации β 1-дефензина в 2,4 раза по сравнению с исходным значением – с 3,3 (2,24–5,85) до 7,8 (6,24–10,39) пг/мл ($p < 0,001$). По сравнению с результатами после курса коррекции прирост β 1-дефензина составил 4,82 (1,07–7,6) пг/мл ($p < 0,001$).

Уровень β 2-дефензина на фоне профилактического приема витамина D также увеличился с 514,2 (344,08–1 038,8) до 586,0 (475,52–1 135,58) пг/мл ($p < 0,001$). При этом прием детьми раннего возраста холекальциферола на протяжении полугодия способствовал увеличению концентрации β 2-дефензина практически в 2,5 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$).

По-видимому, в комплексе факторов, необходимых для инициации синтеза АМП, необходимо создание оптимальной обеспеченности 25(OH)D, что в нашем исследовании произошло на фоне месячного курса коррекции

гиповитаминоза D и было зафиксировано во второй точке исследования. Дальнейший прием профилактических доз холекальциферола, несмотря на постепенное снижение 25(OH)D, не приводит к падению уровней АМП, что, по всей видимости, объясняется возможностью создания некоторого пула дефензинов на фоне оптимального статуса витамина D.

Детальный анализ показал различия в уровнях АМП у детей, прервавших и не прерывавших профилактический курс приема витамина D. В частности, медиана β 1-дефензина в группе детей, не прерывавших курс приема витамина D, составила 7,8 (6,63–9,61) пг/мл, в то же время в группе некомплаентных пациентов медиана β 1-дефензина составила 7,5 (5,98–8,7) пг/мл. Концентрации β 2-дефензина в группе комплаентных детей были статистически значимо выше – 673,0 (504,51–1 876,01) пг/мл ($1\,021,1 \pm 179,96$ пг/мл) по сравнению с детьми, прервавшими прием холекальциферола, – 580,0 (454,29–1 046,0) пг/мл ($782,2 \pm 65,73$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Анализа частоты заболеваемости ОРИ на фоне пролонгированного приема профилактических доз препаратов холекальциферола демонстрирует следующее. Суммарное число эпизодов ОРИ за 6 мес. исследования в общей группе детей составило 133. За период интервенционной фазы из 72 завершивших исследование пациентов у 51 (70,8%) зарегистрирован хотя бы один эпизод ОРИ.

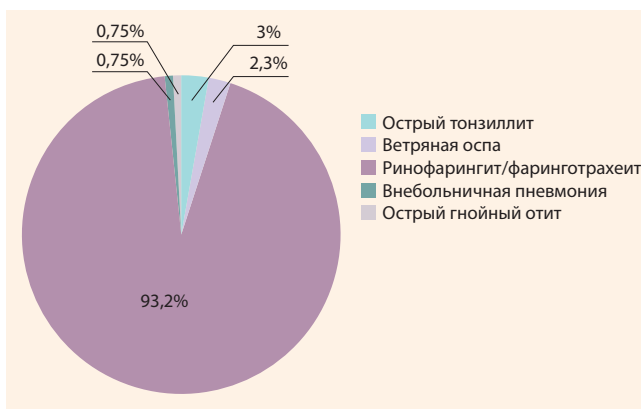
Средняя частота ОРИ на фоне приема препаратов витамина D за 6 мес. после предшествовавшего курса коррекции составила $1,7 \pm 0,2$ раза. При этом из числа болевших детей большая часть перенесла не более 2 эпизодов ОРИ – 34 (66,7%); до 4 эпизодов ОРИ перенесли 13 (25,5%) детей и более 4 эпизодов – 4 (7,8%) пациента.

На рис. 1 представлена структура ОРИ среди болевших в период 6 мес. детей.

Анализ показывает, что более 95% эпизодов ОРИ представлены инфекциями верхних дыхательных путей, преимущественно вирусной этиологии, имевшими неосложненный характер, и лишь в двух (1,5%) случаях ОРИ протекали с осложнениями в виде внебольничной пневмонии и острого среднего гнойного отита.

● **Рисунок 1.** Структура ОРИ среди перенесших заболевание детей

● **Figure 1.** ARI patterns in children, who had a disease



В табл. 2 представлены данные о количестве эпизодов ОРИ у детей раннего возраста на третьем этапе исследования на фоне приема профилактической дозы холекальциферола.

● **Таблица 2.** Распределение пациентов в зависимости от обеспеченности витамином D и частотой эпизодов ОРИ за 6 мес.

● **Table 2.** Distribution of patients according to vitamin D status and frequency of ARI episodes over 6 months

Статус витамина D в третьей точке исследования	Заболееваемость ОРИ у детей, кол-во эпизодов/6 мес.			
	Не болели, n = 21	1–2 эпизода, n = 34	3–4 эпизода, n = 13	Более 4 эпизодов, n = 4
более 30 нг/мл, n = 61	20 (32,8%)	30 (49,2%)	10 (16,4%)	1 (1,6%)
21–30 нг/мл, n = 6	1 (16,7%)*	3 (50,0%)	2 (33,3%)*	0 (0%)
менее 20 нг/мл, n = 5	0 (0%)	1 (20,0%)*	1 (20,0%)	3 (60,0%)**

Примечание. Статистическая значимость различий с группой оптимального статуса: *p < 0,05. – **p < 0,01.

При сравнительном анализе распространенности ОРИ в группах детей в зависимости от их обеспеченности витамином D выявлено, что в группе с оптимальной обеспеченностью имелось достоверно большее число неболевших по сравнению с группами детей с недостаточностью и дефицитом витамина D в третьей точке исследования.

При этом если число болевших 1–2 раза детей не отличалось в группах с оптимальной и недостаточной обеспеченностью витамином D, то в группе с дефицитом таких детей было существенно меньше. В то же время в группе детей с дефицитом витамина D было достоверно большее число пациентов, переболевших 4 и более раз за период 6 мес. При этом концентрация 25(ОН)D у ребенка, перенесшего внебольничную пневмонию, находилась в диапазоне выраженного дефицита – 9,2 нг/мл. Ребенок, перенесший ОРИ с осложнением в виде острого гнойного среднего отита, имел несколько лучшие, однако тоже не отвечающие рекомендованным значениям показатели обеспеченности витамином D – 22,4 нг/мл.

В целом средний уровень 25(ОН)D среди болевших детей был ниже, хотя и недостоверно, по сравнению с не болевшими за 6 мес. детьми: 48,7 (37,1–68,6) и 51,4 (40,0–79,6) нг/мл соответственно (p = 0,21).

Среднее количество эпизодов ОРИ у детей с оптимальным статусом витамина D составило 1 (1–2) за 6 мес. (1,57 ± 0,17 эпизода/6 мес.); у детей с недостаточной обеспеченностью витамином D – 1,5 (0,5–2,5) эпизода (1,5 ± 0,5 эпизода/6 мес.); дети с дефицитом в среднем перенесли 3 (2–4) эпизода ОРИ за полгода исследования (3,0 ± 0,83 раза/6 мес.). Корреляция между уровнем 25(ОН)D сыворотки и частотой ОРИ у детей раннего возраста составила r = -0,24, p = 0,038.

Концентрация β1-дефензина среди неболевших детей была выше по сравнению с пациентами, перенесшими ОРИ за 6 мес., независимо от частоты эпизодов – 4,02 (2,75–6,51) и 3,39 (2,1–7,25) пг/мл (p > 0,05).

Уровни β2-дефензина в группе неболевших детей были также выше, хотя и несущественно: 480,13 (263,84–915,5) и 477,8 (381,24–642,77) пг/мл (p > 0,05).

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика значений исследуемых лабораторных параметров в группе болевших детей в зависимости от частоты эпизодов ОРИ за 6 мес.

● **Таблица 3.** Уровень 25(ОН)D и АМП в сыворотке крови у детей с различной частотой ОРИ на фоне профилактического курса приема холекальциферола

● **Table 3.** Serum 25(ОН)D and AMP levels in children with different incidence of ARI during the prophylactic course of cholecalciferol supplementation

Статус витамина D и уровень АМП в третьей точке исследования	Заболееваемость ОРИ у детей, количество эпизодов/6 мес.		
	1–2 эпизода, n = 34	3–4 эпизода, n = 13	более 4 эпизодов, n = 4
25(ОН)D, нг/мл	53,8 [43,7–75,5]	49,1 [37,05–63,6]	10,53** [9,2–13,6]
β1-дефензин, пг/мл	7,66 [5,1–7,45]	3,19* [1,64–5,73]	2,92* [2,34–3,72]
β2-дефензин, пг/мл	568,79 [224,31–1 588,4]	452,52* [263,84–778,7]	534,0* [289,0–423,5]

Примечание. Статистическая значимость различий с группой детей, болевших 1–2 раза: *p < 0,05. – **p < 0,001.

Анализ полученных данных демонстрирует, что в группе детей, перенесших не более двух эпизодов ОРИ, наблюдаются достоверно большие значения как кальцидиола, так и АМП по сравнению с группами детей, болевшими более 2 раз в течение шестимесячного профилактического курса.

В концентрациях β1- и β2-дефензина имелась аналогичная тенденция. Так, при частоте ОРИ 1–2 раза средние концентрации β1- и β2-дефензина составляли 8,8 ± 2,35 и 1 069,0 ± 368,45 пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению со средними значениями АМП в группах болевших 3–4 раза (p = 0,032 и p = 0,034) и более 4 раз (p = 0,05 и p = 0,044).

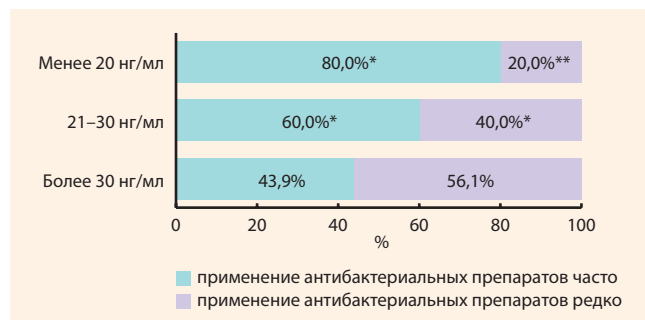
Очевидно, что снижение концентрации АМП, являющихся важнейшими факторами врожденного иммунитета, происходящее параллельно снижению уровня 25(ОН)D, сопровождается увеличением заболеваемости ОРИ у детей.

В целом 10 (7,5%) эпизодов ОРИ у 8 (15,7%) детей потребовали госпитализации в стационар. При этом концентрации кальцидиола сыворотки у детей, которым потребовалась госпитализация, были несколько ниже, чем у детей, лечившихся в амбулаторных условиях, – 47,8 (38,0–58,8) и 53,4 (49,2–71,4) нг/мл (p > 0,05).

Антибактериальную терапию хотя бы один раз за 6 мес. получили 25 (49,0% от числа болевших) детей. Средняя частота приема антибактериальных препаратов в группе болевших детей составила 0,7 ± 0,1 раза/6 мес.

На рис. 2 представлено сопоставление частоты использования антибиотиков у детей в зависимости от уровня кальцидиола по итогам исследования.

● **Рисунок 2.** Частота использования антибактериальных препаратов в зависимости от обеспеченности витамином D
 ● **Figure 2.** The frequency of use of antibiotics depending on the vitamin D status



В группе болевших детей с оптимальной обеспеченностью витамином D частота применения антибактериальных препаратов была существенно ниже по сравнению с группами детей с недостаточностью и дефицитом витамина D: в группе детей с концентрацией кальцидиола сыворотки > 30 нг/мл антибиотики получили 18 (43,9%) детей, в то время как в группе с недостаточностью и дефицитом – 3 (60,0%) и 4 (80,0%) человека соответственно ($p < 0,05$).

В табл. 4 представлены результаты сравнительного анализа лабораторных показателей у детей, получавших и не получавших антибактериальную терапию на фоне профилактического курса холекальциферола.

● **Таблица 4.** Концентрации кальцидиола и АМП у получавших и не получавших антибактериальные препараты детей

● **Table 4.** Calcidiol and AMP levels in children, who received and did not receive antibiotics

Статус витамина D и уровень АМП в третьей точке исследования	Антибиотики не применялись, n = 26	Антибиотики применялись, n = 25
	Me [25Q–75Q]	Me [25Q–75Q]
25(OH)D, нг/мл	53,0 [43,1–79,6]	50,0 [38,0–66,8]
β 1-дефензин, пг/мл	3,32 [1,8–3,87]	4,83 [2,52–7,29]
β 2-дефензин, пг/мл	450,46 [345,6–607,7]	713,6 [238,2–825,0]

Обеспеченность витамином D в группе болевших детей, которым не потребовалась антибактериальная терапия, была несколько лучше по сравнению с группой получавших антибактериальные препараты – 53,0 (43,1–79,6) и 50,0 (38,0–66,8) нг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Значимых различий в уровнях АМП между группами детей, получавших и не получавших антибактериальные препараты, не выявлено. Тем не менее уровни как β 1-, так и β 2-дефензинов в группе детей, которым потребовалось назначение антибактериальных препаратов, были несколько выше по сравнению с группой детей, где лечение было симптоматическим. Вполне логичным объяснением также может являться точка зрения, согласно которой инфекции респираторного тракта бактериального генеза являются гораздо более мощными

индукторами синтеза АМП, чем вирусы, поэтому в тех клинических ситуациях, когда потребовалось назначение антибиотиков, именно бактериальный возбудитель острого респираторного заболевания служил важным триггером синтеза АМП, вероятно превосходящим по индуцирующему эффекту витамин D. В некоторых зарубежных исследованиях предлагается использовать повышение уровня АМП в качестве маркера бактериальных инфекций [14, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотропные и противоиныефекционные эффекты витамина D, активно изучаемые во всем мире в последние десятилетия, являются важнейшими аргументами в пользу сапплементации этим микронутриентом рационов детей и взрослых на всем протяжении жизни. Влияние на врожденный и адаптивный иммунитет, на координацию и предотвращение избыточного иммунного ответа, показанное, в частности, в последние месяцы на примере тяжелых и критических форм течения инфекции COVID-19, должно с точки зрения общественного здоровья гораздо шире использоваться в популяции.

У подавляющего большинства детей при соблюдении комплаенса с помощью профилактического приема препаратов холекальциферола, рекомендованных в национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», возможно поддержание уровня 25(OH)D в диапазоне от 30 до 100 нг/мл, соответствующем нормальной обеспеченности витамином D.

Продemonстрированные в нашей работе механизмы взаимосвязи повышения и поддержания уровня кальцидиола с продукцией АМП и, как следствие, с частотой респираторных инфекций у детей раннего возраста позволяют утверждать, что регулярный прием профилактических доз витамина D позитивно влияет на заболеваемость в детской популяции.

Расширение практики использования профилактического приема витамина D в дошкольном и школьном возрасте, которое необходимо и для реализации кальциемических эффектов (сокращение рисков остеопении и остеопороза), и в еще большей степени для повышения популяционного здоровья, обусловлено некальциемическими эффектами, в частности сокращением инфекционной заболеваемости.

Для поддержания достаточного уровня витамина D у детей предпочтительно использование его в виде холекальциферола (витамина D3). Холекальциферол на российском фармацевтическом рынке зарегистрирован как в качестве лекарственных средств, так и в качестве биологических добавок к пище, имеющих различные формы выпуска: масляный и водный раствор, капсулы, таблетки. Удобную форму выпуска холекальциферола представляет собой БАД Детримакс® Бэби. Детримакс® Бэби – это чистый масляный раствор (среднецепочечные триглицериды из кокосового масла), содержащий в одной капле 200 ME (5 мкг) холекальциферола.

Особенностью Детримакс® Бэби является специальный помповый дозатор, позволяющий точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон, что снижает возможность проливания его содержимого. Помпа-дозатор минимизирует случайное увеличение дозы, что особенно важно у детей младшего возраста.

Дальнейшие исследования, которые проводятся и планируются в ближайшее время, должны стать новыми аргументами для широкого внедрения сапплементации рациона питания холекальциферолом в профилактическую работу детского здравоохранения нашей страны.



Поступила / Received 27.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2020
Принята в печать / Accepted 15.10.2020

Список литературы

- Holick M.F. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):141–160. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.013.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Иванова А.В. и др. Современные представления об иммуноотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):7–17. doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
- Peelen E., Knippenberg S., Muris A.H., Thewissen M., Smolders J., Telvaert J. et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):733–743. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.002.
- Долбня С.В., Дятлова А.А., Климов Л.Я., Кондратьева Е.И., Курьянинова В.А., Цуцаева А.Н. и др. Особенности обеспечения витамином D детей с муковисцидозом, проживающих на Юге России, в летнее время года. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):215–219. doi: 10.14300/mnnc.2020.15051.
- Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221(4616):1181–1183. doi: 10.1126/science.6310748.
- Carlberg C. Nutrigenomics of vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(3):E676. doi: 10.3390/nu11030676.
- Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Заплатников А.Л., Климов Л.Я., Пампура А.Н., Курьянинова В.А. и др. Влияние витамина D на иммунный ответ. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(2):29–37. doi: 10.26442/26586630.2020.2.200238.
- Chen Y., Liu W., Sun T., Huang Y., Wang Y., Deb D.K. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D promotes negative feedback regulation of TLR signaling via targeting microRNA-155-SCS1 in macrophages. *J Immunol*. 2013;190(7):3687–3695. doi: 10.4049/jimmunol.1203273.
- Van der Aar A.M., Sibiryak D.S., Bakdash G., van Capel T.M., van der Kleij H.P., Opstelten D.J. et al. Vitamin D₃ targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1532–1540. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.068.
- Von Essen M.R., Kongsbak M., Schjerling P., Olgaard K., Odum N., Geisler C. Vitamin D controls T-cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(4):344–349. doi: 10.1038/ni.1851.
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Витамин D: новое время, новый взгляд. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):195–200. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=377§ion=5968>.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противомикробной защиты. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-antimikrobnih-peptidov-i-vitamina-d-v-formirovanii-protivoinfektsionnoy-zaschity>.
- Agier J., Brzezinska-Blaszczak E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70(0):618–636. doi: 10.5604/17322693.1205357.
- Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Заплатников А.Л. и др. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2020;(1):158–169. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-158-169.
- Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173(5):2909–2912. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.2909.
- Woo J.I., Kil S.H., Brough D.E., Lee Y.J., Lim D.J., Moon S.K. Therapeutic potential of adenovirus-mediated delivery of β -defensin 2 for experimental otitis media. *Innate Immun*. 2015;21(2):215–224. doi: 10.1177/1753425914534002.
- Lee H.Y., Andalibi A., Webster P., Moon S.K., Teufert K., Kang S.H. et al. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Infect Dis*. 2004;4:12. doi: 10.1186/1471-2334-4-12.
- Kota S., Sabbah A., Chang T.H., Harnack R., Xiang Y., Meng X., Bose S. Role of human beta-defensin-2 during tumor necrosis factor- α /NF- κ B-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus. *J Biol Chem*. 2008;283(33):22417–22429. doi: 10.1074/jbc.M710415200.
- Aibana O., Huang C.-C., Aboud S., Arnedo-Pena A.C., Becerra M.C., Bellido-Blasco J.B. et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002907. doi: 10.1371/journal.pmed.1002907.
- Gou X., Pan L., Tang F., Gao H., Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12179. doi: 10.1097/MD.00000000000012179.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Горелов А.В. и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):69–78. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
- Iftikhar R., Kamran S.M., Qadir A., Haider E., Bin Usman H. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(10):780–783. doi: 10.1013/jcpsp.780783.
- Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Smardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
- Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433–1440. doi: 10.1017/S0007114511001991.
- Wayse V., Yousafzai A., Mogale K., Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(4):563–567. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601845.
- Roth D.E., Shah R., Black R.E., Baqui A.H. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):389–393. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01594.x.
- Karatekin G., Kaya A., Salihoglu Ö., Balci H., Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):473–477. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602960.
- Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(6):e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835.
- Zhou Y.F., Luo B.A., Qin L.L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252.
- Chowdhury R., Taneja S., Bhandari N., Sinha B., Upadhyay R.P., Bhan M.K., Strand T.A. Vitamin-D deficiency predicts infections in young north Indian children: A secondary data analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0170509. doi: 10.1371/journal.pone.0170509.
- Furlong K., Omand J., Pitino M., Science M., O'Connor D., Maguire J., Tran D. Vitamin D status and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational evidence. *FASEB J*. 2015;29:252–255. doi: 10.1096/fasebj.29.1_supplement.252.5.
- Lu D., Zhang J., Ma C., Yue Y., Zou Z., Yu C., Yin F. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(4):435–439. doi: 10.1007/s00391-017-1237-z.
- Pletz M.W., Terkamp C., Schumacher U., Rohde G., Schütte H., Welte T., Bals R. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: Low levels of 1,25(OH)₂D are associated with disease severity. *Respir Res*. 2014;15(1):53. doi: 10.1186/1465-9921-15-53.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменюк О.И., Гусев Е.И. и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D

у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: Педиатрб; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.

36. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Мальцев С.В., Малявская С.И. и др. Пролонгированный прием холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем

возрасте. *Медицинский совет*. 2020;(10):16–26. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-16-26.

37. Georgieva V, Kamolovit W, Herthelius M, Lühthje P, Brauner A, Chromek M. Association between vitamin D, antimicrobial peptides and urinary tract infection in infants and young children. *Acta Paediatr*. 2019;108(3):551–556. doi: 10.1111/apa.14499.

References

1. Holick M.F. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):141–160. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.013.
2. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., Ivanova A.V. et al. Modern conception about vitamin D immunotropic effects. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(1):7–17. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
3. Peelen E., Knippenberg S., Muris A.H., Thewissen M., Smolders J., Telvaert J. et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):733–743. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.002.
4. Dolbnya S.V., Dyatlova A.A., Klimov L.Ya., Kondratieva E.I., Kuryaninova V.A.; Tsutsaeva A.N. et al. Features of vitamin D provision of children with cystic fibrosis residing in the south of Russia in summer. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2020;15(2):215–219. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2020.15051.
5. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221(4616):1181–1183. doi: 10.1126/science.6310748.
6. Carlberg C. Nutrigenomics of vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(3):E676. doi: 10.3390/nu11030676.
7. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
8. Zakharova I.N., Maltsev S.V., Zaplatnikov A.L., Klimov L.Ya., Pampura A.N., Kuryaninova V.A. et al. Influence of vitamin D on the immune response of the organism. *Pediatrriya = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(2):29–37. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2020.2.200238.
9. Chen Y., Liu W., Sun T., Huang Y., Wang Y., Deb D.K. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D promotes negative feedback regulation of TLR signaling via targeting microRNA-155-SOCS1 in macrophages. *J Immunol*. 2013;190(7):3687–3695. doi: 10.4049/jimmunol.1203273.
10. Van der Aar A.M., Sibiryak D.S., Bakdash G., van Capel T.M., van der Kleij H.P., Opstelten D.J. et al. Vitamin D₃ targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1532–1540. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.068.
11. Von Essen M.R., Kongsbak M., Schjerling P., Olgaard K., Odum N., Geisler C. Vitamin D controls T-cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(4):344–349. doi: 10.1038/ni.1851.
12. Maltsev S.V., Mansurova G.S. Vitamin D: modern times, modern view. *Pediatrriya = Pediatrics*. 2020;99(4):195–200. (In Russ.) Available at: <https://pediatrriajournal.ru/archive?show=377§ion=5968>.
13. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V. et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatrriya = Pediatrics*. 2017;96(4):171–179. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-antimikrobyh-peptidov-i-vitamina-d-v-formirovani-protivoinfeksionnoy-zaschity>.
14. Agier J., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70(0):618–636. doi: 10.5604/17322693.1205357.
15. Zakharova I.N., Tsutsayeva A.N., Klimov L.Y., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., Zaplatnikov A.L. et al. Vitamin D and defensins production in infants. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):158–169. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-158-169.
16. Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173(5):2909–2912. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.2909.
17. Woo J.I., Kil S.H., Brough D.E., Lee Y.J., Lim D.J., Moon S.K. Therapeutic potential of adenovirus-mediated delivery of β -defensin 2 for experimental otitis media. *Innate Immun*. 2015;21(2):215–224. doi: 10.1177/1753425914534002.
18. ee H.Y., Andalibi A., Webster P., Moon S.K., Teufert K., Kang S.H. et al. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenza*. *BMC Infect Dis*. 2004;4:12. doi: 10.1186/1471-2334-4-12.
19. Kota S., Sabbah A., Chang T.H., Harnack R., Xiang Y., Meng X., Bose S. Role of human β -defensin-2 during tumor necrosis factor- α /NF- κ B-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus. *J Biol Chem*. 2008;283(33):22417–22429. doi: 10.1074/jbc.M710415200.
20. Aibana O., Huang C.-C., Aboud S., Arnedo-Pena A.C., Becerra M.C., Bellido-Blasco J.B. et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002907. doi: 10.1371/journal.pmed.1002907.
21. Gou X., Pan L., Tang F., Gao H., Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12179. doi: 10.1097/MD.00000000000012179.
22. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Gorelov A.V. et al. Interrelationships between the incidence of infectious diseases and vitamin D deficiency: the current state of the problem. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2018;16(3):69–78. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
23. Iftikhar R., Kamran S.M., Qadir A., Haider E., Bin Usman H. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(10):780–783. doi: 11.2013/jcpsp.780783.
24. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Smardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
25. Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433–1440. doi: 10.1017/S0007114511001991.
26. Wayse V., Yousafzai A., Mogale K., Fiteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(4):563–567. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601845.
27. Roth D.E., Shah R., Black R.E., Baqui A.H. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):389–393. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01594.x.
28. Karatekin G., Kaya A., Salihoglu Ö., Balci H., Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):473–477. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602960.
29. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(6):e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835.
30. Zhou Y.F., Luo B.A., Qin L.L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252.
31. Chowdhury R., Taneja S., Bhandari N., Sinha B., Upadhyay R.P., Bhan M.K., Strand T.A. Vitamin-D deficiency predicts infections in young north Indian children: A secondary data analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0170509. doi: 10.1371/journal.pone.0170509.
32. Furlong K., Omand J., Pitino M., Science M., O'Connor D., Maguire J., Tran D. Vitamin D status and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational evidence. *FASEB J*. 2015;29:252–255. doi: 10.1096/fasebj.29.1_supplement.252.5.
33. Lu D., Zhang J., Ma C., Yue Y., Zou Z., Yu C., Yin F. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(4):435–439. doi: 10.1007/s00391-017-1237-z.
34. Pletz M.W., Terkamp C., Schumacher U., Rohde G., Schütte H., Welte T., Bals R. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: Low levels of 1,25(OH)₂D are associated with disease severity. *Respir Res*. 2014;15(1):53. doi: 10.1186/1465-9921-15-53.
35. Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumenyuk O.I., Gusev E.I. et al. National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
36. Zakharova I.N., Klimov L.Y., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Maltsev S.V., Malyavskaya S.I. et al. Prolonged reception of cholecalciferol – the basis of effective prevention of hypovitaminosis D in young years. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):16–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-16-26.
37. Georgieva V, Kamolovit W, Herthelius M, Lühthje P, Brauner A, Chromek M. Association between vitamin D, antimicrobial peptides and urinary tract infection in infants and young children. *Acta Paediatr*. 2019;108(3):551–556. doi: 10.1111/apa.14499.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Цуцаева Анна Николаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-1303-8318; e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Верисокина Наталья Евгеньевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-5444-8351; e-mail: veris.natalya@yandex.ru

Кипкеев Шамиль Османович, врач-педиатр, соискатель кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com

Дятлова Анна Александровна, студентка педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

Бобрышев Дмитрий Викторович, к.м.н., начальник Центра персонализированной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-3947-4786; e-mail: innova@stgmu.ru

Пономарёва Мария Евгеньевна, студентка педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0003-2724-9124; e-mail: pushkina_mariya@bk.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Anna N. Tsutsaeva, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Victoriya A. Kuryaninova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

Leonid Ya. Klimov, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professorhead of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, vice-rector for academic work, head of the Department of Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-1303-8318; e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Natalia E. Verisokina, Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-5444-8351; e-mail: veris.natalya@yandex.ru

Shamil O. Kipkeev, pediatrician, applicant of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com

Anna A. Dyatlova, student of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

Dmitry V. Bobryshev, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Center for Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-3947-4786; e-mail: innova@stgmu.ru

Maria E. Ponomareva, student of the pediatric faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0003-2724-9124; e-mail: pushkina_mariya@bk.ru

Оценка деформации миокарда левого желудочка в режиме 2D-speckle-tracking у здоровых детей и подростков

Н.Ю. Черных^{1✉}, ORCID: 0000-0003-2014-4012, e-mail: chernykh-nauka@mail.ru

А.А. Тарасова², e-mail: tarasova-aa@yandex.ru

О.С. Грознова¹, ORCID: 0000-0002-7511-3240, e-mail: ogroznova@gmail.com

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Оценка деформации миокарда левого желудочка и представления о релевантных значениях в детской популяции остаются недостаточно хорошо изученным вопросом.

Цель. Определить релевантные значения деформации и скорости деформации миокарда левого желудочка у детей и подростков.

Материалы и методы. Обследованы 67 здоровых детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет. 1-я группа – 30 детей от 7 до 11 лет; 2-я группа – 37 подростков от 12 до 17 лет. При эхокардиографии определялись показатели систолической функции левого желудочка: фракции выброса и укорочения, в режиме 2D-speckle-tracking – глобальные и сегментарные продольная, циркулярная и радиальная деформации и скорости деформации миокарда.

Результаты. У здоровых детей и подростков изучены релевантные значения глобальных и сегментарных продольной, радиальной, циркулярной деформаций миокарда левого желудочка и их скоростей. Выявлено статистически значимое увеличение глобальной и сегментарной продольной деформации, скорости радиальной и циркулярной глобальной и сегментарной деформации во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Установлено, что наиболее однородное распределение значений в диапазонах доверительных интервалов отмечалось при оценке глобальной радиальной деформации и скорости циркулярной деформации миокарда, а также статистически значимое преобладание показателей деформации в субэндокардиальных слоях по сравнению с субэпикардиальными слоями миокарда.

Выводы. 1. У подростков 12–17 лет по сравнению с детьми 7–11 лет отмечается статистически значимое преобладание глобальной и сегментарной продольной деформации, скорости радиальной и циркулярной глобальной и сегментарной деформации миокарда левого желудочка. Радиальная деформация и скорость циркулярной деформации миокарда левого желудочка являются наиболее однородными в отличие от других показателей деформации.

2. У здоровых детей и подростков наблюдаются статистически значимые более высокие показатели деформации в субэндокардиальном слое по сравнению с субэпикардиальным слоем миокарда.

3. Полученные показатели глобальной и сегментарной деформации миокарда могут служить в качестве нормативных для детей и подростков в оценке систолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: дети, эхокардиография, 2D-speckle-tracking, миокард, деформация

Для цитирования: Черных Н.Ю., Тарасова А.А., Грознова О.С. Оценка деформации миокарда левого желудочка в режиме 2D-speckle-tracking у здоровых детей и подростков. *Медицинский совет.* 2020;(18):152–161. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-152-161.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

2D speckle-tracking assessment of left ventricular myocardial strain in healthy children and adolescents

Nadezhda Yu. Chernykh^{1✉}, ORCID: 0000-0003-2014-4012, e-mail: chernykh-nauka@mail.ru

Alla A. Tarasova², e-mail: tarasova-aa@yandex.ru

Olga S. Groznova¹, ORCID: 0000-0002-7511-3240, e-mail: ogroznova@gmail.com

¹ Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. To determine the relevant indicators of strain and strain rate of the left ventricular myocardium in children and adolescents.

Materials and methods. Have been examined 67 patients form aged from 7 up to 17 years old. 1-st group – 30 children from 7 to 11 years old; 2-nd group – 37 adolescents from 12 to 17 years old. At an echocardiographic examination the systolic function of the left ventricle was determined: ejection and shortening fractions, in 2D-speckle-tracking mode – global and segmental longitudinal, circular and radial strain and strain rates.

Results. Have been studied the relevant indicators of global and segmental longitudinal, radial, circular deformities of the left ventricular myocardium and their rates in healthy children and adolescents. A statistically significant increase in global and segmental longitudinal strain, radial and circular strain rates in the 2-nd group compared with the 1-st group had revealed. Had found

that the uniform distribution of indicators in the ranges of confidence intervals, noted in the assessment of global radial strain and circular strain rate, as well as a statistically significant predominance of strain indicators in the subendocardial layers compared with the subepicardial layers of the myocardium left ventricle.

Conclusions. 1. In adolescents 12–17 years old, compared with children 7–11 years old, there is a statistically significant predominance of global and segmental longitudinal strain, radial and circular strain rates of the left ventricular myocardium. Radial strain and circular strain rate of the left ventricular myocardium are the most uniform in contrast to other indicators of strain.

2. In healthy children and adolescents, had observed statistically significant higher strain and strain rate in the subendocardial layer compared to the subepicardial layer of the myocardium.

3. The obtained indicators of global and segmental myocardial strain can serve as normative for children and adolescents in assessing the systolic function of the left ventricle.

Keywords: children, echocardiography, 2D-speckle-tracking, miocardium, strain

For citation: Chernykh N.Yu., Tarasova A.A., Groznova O.S. Assessment of left ventricular myocardial deformation by 2D-speckle-tracking in healthy children and adolescents. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):152–161. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-152-161.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современный уровень диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы важную роль отводит исследованию кинетики миокарда. К одним из показателей, отражающих кинетические свойства сердца, относятся деформация миокарда, или стрейн (strain), и скорость деформации, или стрейн рейт (strain rate). Деформация миокарда представляет изменение исходной геометрии миокарда, оцениваемое в продольном, радиальном и циркулярном направлениях; скорость деформации – скорость укорочения или утолщения миокардиальных волокон во времени. Данные показатели позволяют проводить оценку глобальной и локальной систолической функции желудочков сердца, а также кинетики субэндокардиальных и субэпикардиальных слоев миокарда [1–4].

Оценка деформации миокарда на современном этапе осуществляется при помощи различных методов лучевой диагностики – магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением и ультразвуковыми методами, включающими тканевую доплеркардиографию, технологии векторного скоростного изображения (Vector Velocity Imaging) и спекл-трекинг (speckle-tracking) [1–4]. Среди них наиболее широкое применение получил метод speckle-tracking, позволяющий проводить отслеживание траектории движения в течение сердечного цикла акустических маркеров миокарда, или спеклов, независимо от угла выведения камер сердца в двух- и трехмерном изображении.

Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют стандартизированные релевантные значения показателей деформации миокарда, имеющие четко определенные границы [1, 5]. Оценка деформации остается платформозависимой технологией [3–7]. В литературе приводятся нормативные показатели деформации, полученные на приборах различных производителей, несоответствия в разных публикациях открыто обсуждаются [1, 4, 6, 8]. При этом широко представлены показатели деформации миокарда левого желудочка у взрослых. Во взрослой популяции нижней границей нормы глобальной продольной деформации левого желудочка считаются следующие показатели: для приборов фирмы General Electric: $-21,3 \pm 2,1\%$; для приборов фирмы Phillips: $-18,9 \pm 2,5\%$; для приборов фирмы

Toshiba: $-19,9 \pm 2,4\%$ [9]. Сходные данные приводят другие исследователи: $20,4 \pm 3,4\%$ [10]. В последних публикациях авторы указывают на гендерные различия: для мужчин нормативные показатели ниже, чем для женщин: $-16,9$ и $-18,5\%$ соответственно [11].

Показатели нижней границы нормы глобальной радиальной деформации левого желудочка во взрослой популяции при двухмерной визуализации составляют 28% [12]. По данным других исследователей, они несколько ниже: $24,6\%$ [11]. Нижние границы релевантных значений глобальной циркулярной деформации, по данным одних авторов, составляют $15,4\%$, по данным других – от 17 до $19,8\%$ соответственно [10, 12, 13].

Установлено, что релевантные показатели глобальной продольной деформации во взрослой популяции с возрастом уменьшаются, в то время как значения циркулярной и радиальной деформации с возрастом увеличиваются. Вероятнее всего, это связано с возрастными изменениями и снижением эластичности миокарда [8, 11, 12]. Отмечается, что радиальная деформация является наиболее стабильным показателем по сравнению с продольной и циркулярной во взрослой популяции [12]. Выявлены гендерные различия в показателях продольной деформации. Мужчины имеют меньшие по сравнению с женщинами показатели деформации левого желудочка, т. е. сократимость сердца, на которую, помимо прочего, влияют андрогены, такие как тестостерон и эстрогены, вносит различия между морфологией и физиологией сердца у мужчин и женщин [10, 11]. Другие авторы согласны с наличием гендерных различий в нормативных показателях не только продольной, но и радиальной, и циркулярной деформации левого желудочка [13].

Довольно сложная ситуация отмечается с релевантными значениями показателей деформации и скорости деформации миокарда, особенно с нижней границей, в детской популяции [14–16]. Обращает на себя внимание широкий диапазон и отсутствие четких релевантных значений у детей [17, 18].

Очень выраженный разброс данных, особенно по показателям радиальной и циркулярной деформации, затрудняет их использование для диагностических ориентиров [17]. Многие исследователи сообщают о значе-

ниях деформации и скорости деформации в продольном, циркулярном и радиальном направлениях на относительно небольших выборках при различных врожденных пороках сердца у детей, заболеваниях крови, нефритах, метаболическом синдроме, используя в качестве «нормативных» данных аналогичные показатели у здоровых [15, 16]. Необходимо учитывать, что в разных возрастных периодах влияние на диапазон релевантных значений показателей деформации миокарда таких переменных, как возраст, пол, масса тела, рост, частота сердечных сокращений, артериальное давление, объемы и размеры левого желудочка, различно [4, 14, 16, 17]. Большинство исследователей склоняются к нижней границе нормы у детей как продольной, так и радиальной деформации не ниже 20% [15, 17]. Между тем определение релевантных показателей деформации левого желудочка по данным метода speckle-tracking имеет решающее значение для рутинного использования при оценке локальной систолической функции левого желудочка у детей [18].

В литературе широко обсуждается значение показателей деформации миокарда для выявления ранних субклинических нарушений систолической функции у детей [18–20]. Однако релевантные значения и адекватная оценка деформации миокарда левого желудочка в детской популяции остаются недостаточно хорошо изученным вопросом.

Цель исследования – определить релевантные значения деформации и скорости деформации миокарда левого желудочка у здоровых детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 67 здоровых пациентов в возрасте от 7 до 17 лет (медиана 11 лет) – 23 (34,3%) девочки, 44 (65,7%) мальчика. Были сформированы две возрастные группы: 1-я группа – 30 детей от 7 до 11 лет; 2-я группа – 37 подростков от 12 до 17 лет. Дети были отобраны при проведении планового амбулаторного медицинского осмотра методом случайной выборки. Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное и эхокардиографическое исследование.

У обследованных детей и подростков отмечалось гармоничное физическое развитие, отсутствовали признаки хронических соматических заболеваний и поражения сердечно-сосудистой системы. Частота сердечных сокращений, частота дыхания, показатели артериального давления были в пределах возрастной нормы. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм. Никто из пациентов не занимался профессиональным спортом и не состоял на учете у кардиолога, не болел заболеваниями вирусного генеза в течение последних трех месяцев к моменту исследования.

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате Toshiba Artida (Япония) по стандартной методике с использованием матричного датчика с диапазоном частот 4–6 МГц с определением показателей систолической функции левого желудочка – фракции выброса по методу Симпсона и фракции укорочения.

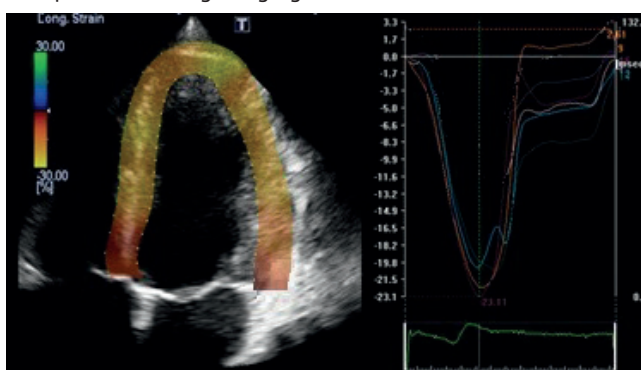
В режиме 2D-speckle-tracking определялись глобальные и сегментарные продольная, циркулярная и радиальная деформации миокарда и скорости деформации в 12 сегментах базального и срединного отделов левого желудочка. Для описания зон использовалась схема деления левого желудочка на 16 сегментов [1]. Оценивались переднеперегородочные, нижнеперегородочные, нижние, нижнебоковые, передние, переднебоковые сегменты базальных и средних отделов левого желудочка. Верхушечные сегменты не исследовались, поскольку в данных сегментах мышечные слои миокарда располагаются в виде петли, что затрудняет адекватную оценку вектора деформации в детской популяции [1].

Оценку продольной деформации проводили из апикальных позиций (по длинной оси левого желудочка, двух- и четырехкамерные позиции) (рис. 1), оценку радиальной и циркулярной деформации – из парастеральных позиций по короткой оси левого желудочка на уровне створок и папиллярных мышц митрального клапана (рис. 2). Параллельно осуществлялась запись электрокардиограммы. Векторный анализ интегральных кривых проводился программным обеспечением COR в автоматическом и полуавтоматическом режимах от зубца R на электрокардиограмме в трех сердечных циклах с получением среднего результата [1]. Программным обеспечением были представлены значения глобальной продольной, радиальной и циркулярной деформации по всем сегментам в целом, показатели деформации субэндокардиального и субэпикардиального слоев миокарда в каждом сегменте, а также их тотальные значения.

Статистический анализ выполнялся в программной среде статистического модуля программы R (Окленд, Новая Зеландия) в интеграции SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, USA). Количественные данные представлены в виде значений среднего (M), стандартного отклонения (σ), медианы, минимального и максимального значений. Гипотеза о гауссовском распределении (нормальном распределении признака) по критериям Колмогорова – Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро – Уилка

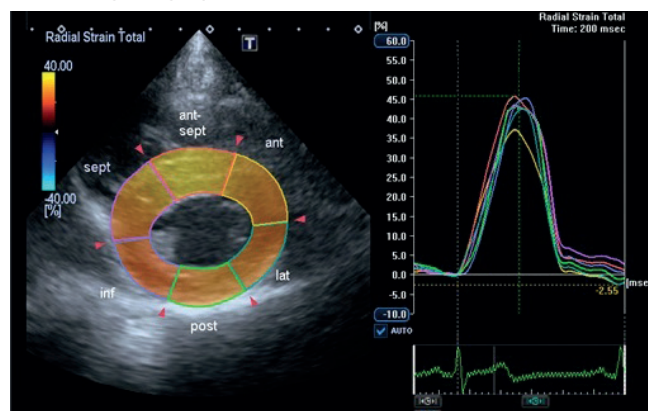
● **Рисунок 1.** Продольная деформация миокарда левого желудочка в режиме 2D-speckle-tracking

● **Figure 1.** Longitudinal LV myocardial strain measured by 2D-speckle-tracking imaging



Апикальная четырехкамерная позиция. Деформация представлена в виде графика во времени (справа).

- **Рисунок 2.** Радиальная деформация миокарда левого желудочка в режиме 2D-speckle-tracking
- **Figure 2.** Radial LV myocardial strain measured by 2D-speckle-tracking imaging



Парастернальная позиция по короткой оси левого желудочка на уровне папиллярных мышц митрального клапана. Деформация представлена в виде графика во времени (справа).

(Shapiro – Wilk) была подтверждена. Для парного сравнения непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Значимыми различия показателей считались при $p \leq 0,05$. Поскольку показатели деформации имеют индивидуальные колебания у конкретного

пациента, была оценена деформация миокарда и скорость деформации в течение трех последовательных сердечных циклов у каждого пациента по сегментам и проведен экстраполированный анализ для двух возрастных групп. Для оценки плотности распределения значений доверительных интервалов была построена математическая модель с представленными графиками плотности распределений значений продольной, радиальной и циркулярной деформации и их скоростей по сегментам у каждого пациента. Был проведен анализ и построены гистограммы распределения значений показателей продольной, радиальной и циркулярной деформации субэндокардиальных и субэпикардиальных слоев миокарда.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка у обследованных пациентов были в пределах нормативных значений. Статистически значимых отличий между группами не наблюдалось (табл. 1).

Большой клинической значимостью в детской популяции при оценке деформации миокарда обладает информация о нижней границе нормы. Анализ глобальной деформации показал, что значения продольной деформации, находящиеся на нижней границе, были в пределах -19,7% в 1-й группе и -19,4% во 2-й (табл. 2). У всех исследуемых паци-

- **Таблица 1.** Показатели фракции выброса и укорочения левого желудочка у здоровых детей и подростков ($n = 67$)
- **Table 1.** Indicators of LV ejection fraction and shortening in healthy children and adolescents ($n = 67$)

Показатели	1-я группа ($n = 30$)			2-я группа ($n = 37$)		
	$M \pm \sigma$	Медиана	мин. – макс. значения	$M \pm \sigma$	медиана	мин. – макс. значения
Фракция выброса (%)	$65,1 \pm 0,9$	65	64–68	$65,5 \pm 1,1$	66	66–69
Фракция укорочения (%)	$35,1 \pm 0,6$	35	33–37	$35,4 \pm 0,7$	35	34–38

- **Таблица 2.** Показатели глобальной деформации миокарда у здоровых детей и подростков ($n = 67$)
- **Table 2.** Indicators of global myocardial strain in healthy children and adolescents ($n = 67$)

Показатели	1-я группа ($n = 30$)			2-я группа ($n = 37$)			Значимость различий p
	$M \pm \sigma$	Медиана	мин. – макс. значения	$M \pm \sigma$	медиана	мин. – макс. значения	
Продольная деформация (%)	$-20,7 \pm 2,2$	-21,4	-19,7–26,5	$-23,7 \pm 2,7^*$	-22,4	-19,4–29,4	0,0001
Скорость продольной деформации (c^{-1})	$-0,71 \pm 0,14$	-0,72	-0,69–0,73	$-0,74 \pm 0,19$	-0,75	-0,68–0,77	0,474
Радиальная деформация (%)	$33,9 \pm 5,6$ ** $p = 0,0001$ *** $p = 0,003$	31,9	22–34	$36,1 \pm 11,0$ ** $p = 0,0001$ *** $p = 0,019$	32,4	20,4–42,2	0,32
Скорость радиальной деформации (c^{-1})	$2,18 \pm 0,12$ ** $p = 0,0001$ *** $p = 0,0001$	2,15	1,08–2,24	$2,35 \pm 0,35^*$ ** $p = 0,0001$ *** $p = 0,0001$	2,64	1,09–2,69	0,014
Циркулярная деформация (%)	$-30,4 \pm 2,4$ ** $p = 0,0001$	-31	-21,3–32,8	$-30,9 \pm 7,2$ ** $p = 0,0001$	-33	-20,4–39,1	0,717
Скорость циркулярной деформации (c^{-1})	$-1,4 \pm 0,13$ ** $p = 0,0001$	-1,43	-0,74–1,81	$-1,54 \pm 0,33^*$ ** $p = 0,0001$	-1,69	-0,74–1,98	0,032

* Достоверность различий между группами. – ** Достоверность различий по сравнению с продольной деформацией и скоростью продольной деформации в группе. – *** Достоверность различий по сравнению с циркулярной деформацией и скоростью циркулярной деформации в группе.

ентов нижние значения показателей радиальной и циркулярной деформации были не менее 20%, что соответствует значениям, описанным ранее в литературе [15].

Значения глобальных продольной деформации, скорости радиальной и циркулярной деформации во 2-й группе по сравнению с 1-й группой имели статистически значимое отличие. В обеих группах достоверно преобладали значения радиальной деформации и ее скорости по сравнению с продольной и циркулярной деформацией и их скоростями, циркулярная деформация и ее скорость по сравнению с продольной деформацией и ее скоростью (табл. 2).

При дисперсионном анализе показателей глобальных деформаций миокарда и их скоростей было выявлено увеличение дисперсии с возрастом. В 1-й группе

дисперсия колебалась от 3 до 7%, во 2-й группе – от 8 до 12%. Полученные результаты отражают динамические изменения показателей деформации миокарда левого желудочка в процессе роста.

При оценке показателей сегментарной деформации миокарда были выявлены статистически значимые отличия значений продольной деформации во всех сегментах во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. В значениях сегментарной радиальной и циркулярной деформации статистически значимых отличий между двумя группами получено не было (табл. 3).

Значения скоростей сегментарной радиальной и циркулярной деформации во всех сегментах во 2-й группе по сравнению с 1-й группой имели статистически значимое отличие. В значениях скоростей сегментарной про-

● **Таблица 3.** Показатели сегментарной деформации миокарда у здоровых детей и подростков (n = 67)

● **Table 3.** Indicators of segmental myocardial strain in healthy children and adolescents (n = 67)

Сегменты миокарда левого желудочка	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 37)			Значимость различий p
	M ± σ	медиана	мин. – макс. значения	M ± σ	медиана	мин. – макс. значения	
Продольная деформация (%)							
Переднеперегородочный • Базальный • Средний	-21,3 ± 3,8 -20,3 ± 4,2	-22 -21	-19,8–26,1 -19,4–26,3	-23,7 ± 5,4* -23,9 ± 5,3*	-23 -22	-19,6–29,1 -19,9–29,4	0,04 0,004
Нижнеперегородочный • Базальный • Средний	-20,3 ± 3,5 -21,1 ± 3,6	-21 -22	-19,9–26,4 -20,1–26,7	-24,1 ± 5,3* -23,6 ± 3,9*	-22 -23	-19,9–29,4 -19,8–29,5	0,001 0,009
Нижний • Базальный • Средний	-21,2 ± 3,8 -20,9 ± 4,4	-21 -22	-19,7–26,2 -19,8–26,7	-23,1 ± 4,2* -22,9 ± 4,2*	-22 -22	-19,5–29,3 -19,7–29,1	0,05 0,05
Нижнебоковой • Базальный • Средний	-20,9 ± 4,2 -21,0 ± 3,8	-22 -22	-19,7–26,1 -19,8–26,5	-23,9 ± 5,3* -23,1 ± 4,3*	-23 -23	-19,4–29,2 -19,8–29,4	0,014 0,040
Переднебоковой • Базальный • Средний	-20,7 ± 3,0 -20,8 ± 3,1	-21 -21	-19,7 ± 26,4 -19,8 ± 26,4	-22,4 ± 5,1* -22,1 ± 5,0*	-22 -22	-19,4–29,2 -19,5–29,3	0,012 0,018
Передний • Базальный • Средний	-20,7 ± 3,3 -20,3 ± 3,7	-21 -21	-19,9 ± 26,5 -19,7 ± 26,6	-23,1 ± 5,2* -22,1 ± 4,9*	-23 -22	-19,6–29,4 -19,6–29,1	0,032 0,05
Радиальная деформация (%)							
Переднеперегородочный • Базальный • Средний	34,4 ± 10,1 34,1 ± 9,8	33 33	22,3–34,4 22,4–34,6	36,8 ± 9,1 36,6 ± 9,0	33 34	21,1–42,8 20,6–42,0	0,311 0,281
Нижнеперегородочный • Базальный • Средний	34,7 ± 9,9 34,1 ± 9,6	33 33	22,7–34,5 22,0–34,1	36,7 ± 9,3 36,6 ± 9,0	33 33	20,9–42,4 20,3–42,6	0,398 0,277
Нижний • Базальный • Средний	34,3 ± 9,1 34,6 ± 9,5	33 33	22,9–34,8 22,6–34,5	36,6 ± 9,3 36,8 ± 9,7	33 34	20,8–42,4 20,1–42,3	0,313 0,355
Нижнебоковой • Базальный • Средний	34,4 ± 9,4 33,9 ± 9,0	33 32	22,6–34,7 22,1–34,2	36,5 ± 9,4 36,3 ± 9,6	33 32	20,5–42,2 20,3–42,6	0,367 0,299
Переднебоковой • Базальный • Средний	33,3 ± 9,1 33,1 ± 9,8	32 32	22,3–34,4 22,0–34,2	36,4 ± 8,9 36,4 ± 9,1	32 32	20,1–42,1 20,2–42,4	0,165 0,159

● Таблица 3 (окончание)

● Table 3 (end)

Сегменты миокарда левого желудочка	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 37)			Значимость различий p
	M ± σ	медиана	мин. – макс. значения	M ± σ	медиана	мин. – макс. значения	
Переднебоковой							
• Базальный	33,3 ± 10	32	22,2–34,3	36,3 ± 8,8	32	20,3–42,3	0,196
• Средний	33,2 ± 9,8	32	22,1–34,1	36,1 ± 8,9	32	20,2–42,4	0,209
Циркулярная деформация (%)							
Переднеперегородочный							
• Базальный	-30,8 ± 4,3	-31	-21,4–33,1	-31,9 ± 6,4	34	-20,9–40,3	0,424
• Средний	-30,1 ± 4,6	-31	-21,2–32,9	-31,8 ± 6,5	34	-20,8–40,1	0,232
Нижнеперегородочный							
• Базальный	-30,2 ± 4,3	-31	-21,1–32,8	-31,6 ± 6,7	34	-20,8–40,2	0,326
• Средний	-30,0 ± 4,9	-31	-21,2–33,0	-31,3 ± 6,9	33	-20,6–39,8	0,388
Нижний							
• Базальный	-30,3 ± 4,8	-31	-21,6–32,9	-31,5 ± 7,0	34	-20,6–39,9	0,427
• Средний	-30,2 ± 5,0	-31	-21,5–32,6	-31,0 ± 6,8	33	-20,4–39,7	0,593
Нижнебоковой							
• Базальный	-29,9 ± 4,9	-30	-21,2–32,7	-30,9 ± 6,8	33	-20,5–39,6	0,502
• Средний	-30,0 ± 4,8	-30	-21,2–32,6	-30,8 ± 6,9	33	-20,4–39,7	0,592
Переднебоковой							
• Базальный	-29,9 ± 5,1	-30	-20,9–32,7	-30,8 ± 7,0	32	-20,2–39,6	0,558
• Средний	-29,8 ± 5,0	-30	-21,0–32,5	-30,7 ± 7,1	32	-20,1–39,3	0,560
Передний							
• Базальный	-30,1 ± 4,9	-30	-20,8–32,4	-30,8 ± 6,9	32	-20,3–39,1	0,641
• Средний	-29,8 ± 4,9	-30	-21,0–32,3	-30,7 ± 7,1	32	-20,1–39,1	0,558

* Достоверность различий при p ≤ 0,05.

дольной деформации статистически значимых отличий между двумя группами получено не было (табл. 4).

Наиболее однородное распределение в диапазонах доверительных интервалов отмечалось при оценке глобальной радиальной деформации миокарда левого желудочка в

отличие от других видов деформации, что, по-видимому, свидетельствует о наиболее стабильном характере данного показателя у детей и соответствует результатам, полученным во взрослой популяции [11]. В процессе роста диапазон доверительных интервалов расширяется, что, вероятнее

● Таблица 4. Показатели скорости сегментарной деформации миокарда у здоровых детей и подростков (n = 67)

● Table 4. Indicators of segmental myocardial strain rate in healthy children and adolescents (n = 67)

Сегменты миокарда левого желудочка	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 37)			
	M ± σ	медиана	мин. – макс. значения	M ± σ	медиана	мин. – макс. значения	
Скорость продольной деформации (с ⁻¹)							
Переднеперегородочный • Базальный • Средний	-0,72 ± 0,24 -0,72 ± 0,21	-0,72 -0,72	-0,70–0,73 -0,70–0,73	-0,76 ± 0,36 -0,76 ± 0,34	-0,76 -0,76	-0,69–0,79 -0,69–0,79	0,604 0,576
Нижнеперегородочный • Базальный • Средний	-0,72 ± 0,23 -0,72 ± 0,22	-0,72 -0,72	-0,70–0,73 -0,70–0,73	-0,76 ± 0,35 -0,76 ± 0,37	-0,76 -0,76	-0,69–0,78 -0,69–0,78	0,592 0,604
Нижний • Базальный • Средний	-0,71 ± 0,23 -0,71 ± 0,24	-0,72 -0,72	-0,69–0,73 -0,69–0,73	-0,75 ± 0,38 -0,75 ± 0,40	-0,75 -0,75	-0,68–0,77 -0,68–0,77	0,615 0,632
Нижнебоковой • Базальный • Средний	-0,71 ± 0,21 -0,71 ± 0,22	-0,72 -0,72	-0,69–0,73 -0,69–0,72	-0,75 ± 0,36 -0,75 ± 0,37	-0,75 -0,75	-0,68–0,77 -0,68–0,77	0,592 0,604
Переднебоковой • Базальный • Средний	-0,71 ± 0,21 -0,71 ± 0,22	-0,71 -0,71	-0,69–0,72 -0,69–0,72	-0,73 ± 0,35 -0,73 ± 0,36	-0,75 -0,74	-0,68–0,76 -0,68–0,76	0,784 0,791

● Таблица 4 (окончание)

● Table 4 (end)

Сегменты миокарда левого желудочка	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 37)			
	M ± σ	медиана	мин. – макс. значения	M ± σ	медиана	мин. – макс. значения	
Передний							
• Базальный	-0,71 ± 0,23	-0,71	-0,69–0,72	-0,73 ± 0,40	-0,74	-0,68–0,76	0,809
• Средний	-0,71 ± 0,24	-0,71	-0,69–0,72	-0,73 ± 0,38	-0,74	-0,68–0,76	0,803
Скорость радиальной деформации (с⁻¹)							
Переднеперегородочный							
• Базальный	2,19 ± 0,31	2,17	1,9–2,25	2,39 ± 0,75*	2,66	1,11–2,69	0,014
• Средний	2,19 ± 0,29	2,17	1,8–2,25	2,38 ± 0,78*	2,66	1,12–2,69	0,012
Нижнеперегородочный							
• Базальный	2,19 ± 0,29	2,17	1,8–2,23	2,37 ± 0,76*	2,65	1,10–2,69	0,002
• Средний	2,19 ± 0,26	2,17	1,8–2,23	2,37 ± 0,78*	2,65	1,10–2,69	0,009
Нижний							
• Базальный	2,18 ± 0,26	2,16	1,9–2,23	2,37 ± 0,76*	2,65	1,09–2,68	0,004
• Средний	2,18 ± 0,26	2,16	1,8–2,24	2,36 ± 0,75*	2,64	1,09–2,68	0,009
Нижнебоковой							
• Базальный	2,18 ± 0,25	2,15	1,9–2,22	2,35 ± 0,75*	2,64	1,09–2,68	0,008
• Средний	2,18 ± 0,29	2,15	1,8–2,23	2,34 ± 0,78*	2,64	1,09–2,69	0,005
Переднебоковой							
• Базальный	2,18 ± 0,28	2,15	1,8–2,22	2,34 ± 0,76*	2,63	1,10–2,69	0,004
• Средний	2,18 ± 0,28	2,15	1,8–2,22	2,34 ± 0,76*	2,63	1,10–2,69	0,004
Передний							
• Базальный	2,17 ± 0,26	2,15	1,8–2,23	2,35 ± 0,76*	2,64	1,09–2,67	0,009
• Средний	2,17 ± 0,29	2,15	1,8–2,23	2,35 ± 0,76*	2,64	1,09–2,67	0,002
Скорость циркулярной деформации (с⁻¹)							
Переднеперегородочный							
• Базальный	-1,48 ± 0,28	-1,47	-0,76–1,84	-1,58 ± 0,71*	-1,73	-0,76–2,02	0,0259
• Средний	-1,48 ± 0,27	-1,46	-0,75–1,82	-1,58 ± 0,71*	-1,72	-0,76–2,01	0,0213
Нижнеперегородочный							
• Базальный	-1,46 ± 0,26	-1,45	-0,76–1,82	-1,57 ± 0,69*	-1,71	-0,75–2,01	0,0323
• Средний	-1,46 ± 0,28	-1,45	-0,75–1,82	-1,56 ± 0,7*	-1,70	-0,75–2,01	0,0403
Нижний							
• Базальный	-1,44 ± 0,26	-1,44	-0,74–1,81	-1,55 ± 0,68*	-1,69	-0,75–1,98	0,037
• Средний	-1,44 ± 0,26	-1,43	-0,74–1,81	-1,55 ± 0,69*	-1,69	-0,74–1,98	0,038
Нижнебоковой							
• Базальный	-1,45 ± 0,28	-1,43	-0,74–1,80	-1,54 ± 0,69*	-1,69	-0,74–1,96	0,0104
• Средний	-1,45 ± 0,28	-1,43	-0,74–1,80	-1,54 ± 0,7*	-1,69	-0,74–1,96	0,0104
Переднебоковой							
• Базальный	-1,46 ± 0,29	-1,42	-0,74–1,79	-1,54 ± 0,72*	-1,67	-0,74–1,99	0,018
• Средний	-1,46 ± 0,29	-1,42	-0,74–1,79	-1,54 ± 0,71*	-1,67	-0,74–1,98	0,018
Передний							
• Базальный	-1,47 ± 0,30	-1,43	-0,74–1,80	-1,55 ± 0,71*	-1,69	-0,74–1,99	0,0104
• Средний	-1,47 ± 0,29	-1,43	-0,74–1,80	-1,54 ± 0,7*	-1,69	-0,74–1,98	0,0016

* Достоверность различий при p ≤ 0,05.

всего, связано с морфофункциональной незрелостью миокарда в более раннем возрасте (рис. 3).

Анализ плотности распределения индивидуальных значений скоростей продольной, радиальной и циркулярной деформации показал, что наиболее однородное распределение в диапазонах доверительных интервалов наблюдалось при оценке скорости циркулярной деформации в отличие от других скоростей деформации. Скорость

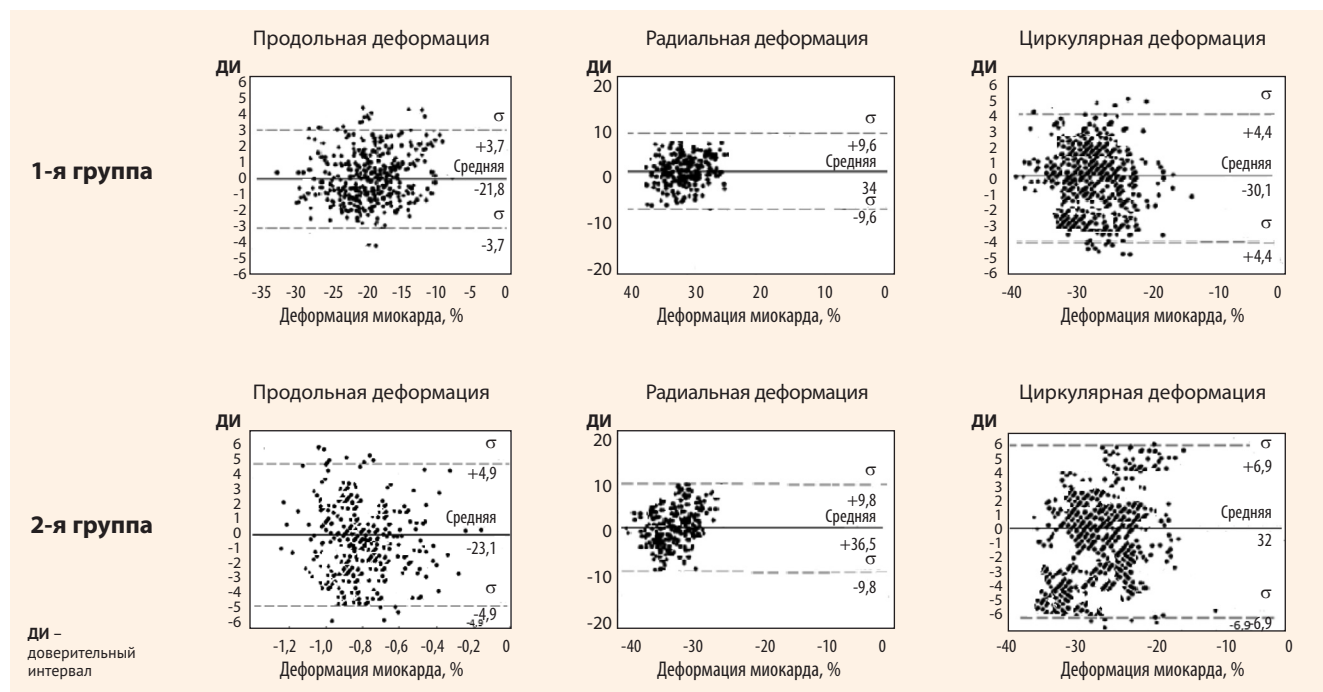
циркулярной деформации, по-видимому, является наиболее стабильным показателем у детей. Анализ плотности распределения значений всех трех видов скоростей деформации миокарда показал, что с возрастом диапазон доверительных интервалов расширяется (рис. 4).

При анализе гистограмм плотности распределения значений продольной, радиальной, циркулярной деформации субэндокардиального и субэпикардиального слоев

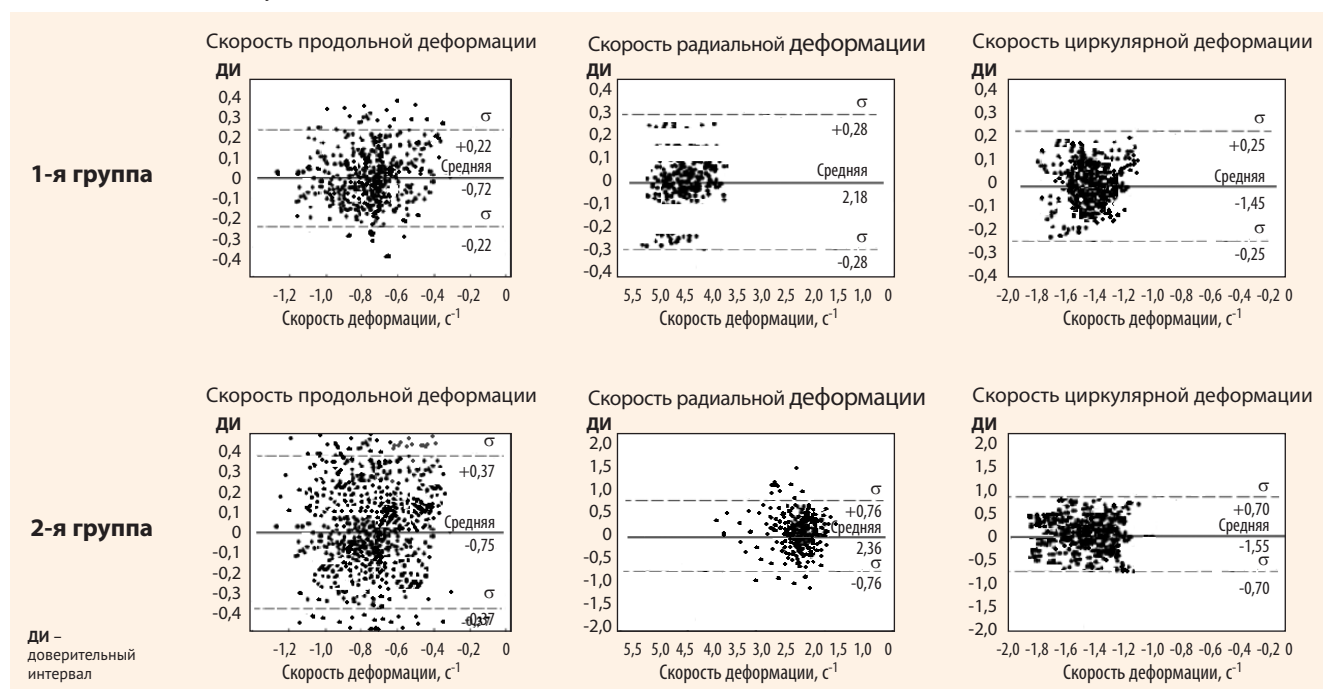
миокарда отмечались статистически значимо более высокие показатели деформации в субэндокардиальном слое миокарда по сравнению с субэпикардиальным слоем (рис. 5). По-видимому, это связано с особенностями кинетики сердца (движение миокарда начинается в субэндокардиальных слоях и поступательно завершается в субэпикардиальных), что соответствует данным, полученным во взрослой популяции [1].

тики сердца (движение миокарда начинается в субэндокардиальных слоях и поступательно завершается в субэпикардиальных), что соответствует данным, полученным во взрослой популяции [1].

- **Рисунок 3.** Графики плотности распределения индивидуальных значений глобальных продольной, радиальной и циркулярной деформаций в пределах доверительных интервалов у здоровых детей и подростков
- **Figure 3.** Individual value frequency distribution graphs for global longitudinal, radial and circular strains within the confidence intervals in healthy children and adolescents

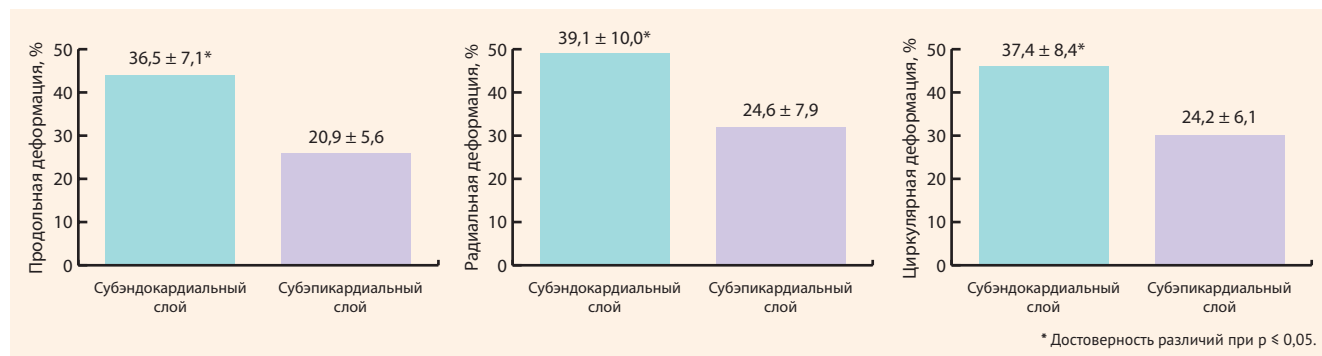


- **Рисунок 4.** Графики плотности распределения индивидуальных значений скоростей глобальных продольной, радиальной и циркулярной деформаций в пределах доверительных интервалов у здоровых детей и подростков
- **Figure 4.** Individual value frequency distribution graphs for global longitudinal, radial and circular strain rates within the confidence intervals in healthy children and adolescents



● **Рисунок 5.** Гистограммы распределения значений показателей продольной, радиальной и циркулярной деформации субэндокардиальных, субэпикардиальных слоев миокарда у детей и подростков

● **Figure 5.** Indicator value frequency distribution bar charts for global longitudinal, radial and circular strain of myocardial sub-endocardial, subepicardial layers in children and adolescents



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков 12–17 лет по сравнению с детьми 7–11 лет отмечается статистически значимое преобладание глобальной и сегментарной продольной деформации, скорости радиальной и циркулярной глобальной и сегментарной деформации миокарда левого желудочка. Радиальная деформация и скорость циркулярной деформации миокарда левого желудочка являются наиболее однородными в отличие от других показателей деформации.

У здоровых детей и подростков отмечаются статистически значимые более высокие показатели деформации миокарда в субэндокардиальном слое по сравнению с субэпикардиальным слоем миокарда.

Полученные показатели глобальной и сегментарной деформации миокарда и их скоростей могут служить в качестве нормативных для детей и подростков в оценке систолической функции левого желудочка.

Поступила / Received 15.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2020
Принята в печать / Accepted 05.10.2020

Список литературы

- Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1–11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184.
- Алехин М.Н. *Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение*. М.: Видар-М; 2012. 88 с.
- Рыбакова М.К., Митков В.В., Балдин Д.Г. *Эхокардиография от Рыбаковой М.К.* М.: Видар; 2016. 600 с.
- Бокерия Л.А., Алехин М.Н., Машина Т.А., Мрикаев Д.В., Голухова Е.З. *Современные ультразвуковые технологии в кардиологии и кардиохирургии*. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2018. 140 с. doi: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36572533>.
- Yang H., Marwick T.H., Fukuda N., Oe H., Saito M., Thomas J.D., Negishi K. Improvement in strain concordance between two major vendors after the strain standardization initiative. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(6):642–648. doi: 10.1016/j.echo.2014.12.009.
- Manovel A., Dawson D., Smith B., Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):417–421. doi: 10.1093/ejehocardiography/jeu226.
- Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popović Z.B., Marwick T.H. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185–191. doi: 10.1016/j.jecho.2012.10.008.
- Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. *Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике*. СПб.: КульИнформПресс; 2015. 28 с.
- Tagikigu K., Takeuchi M., Izumi C., Yuda S., Sakata K., Ohte N. et al. Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain. Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle Study. *Circ J*. 2012;76(11):2623–2632. doi: 10.1253/circj.12-0264.
- Sun J.P., Pui-Wai Lee A., Wu C., Lam Y.Y., Hung M.J., Chen L. et al. Quantification of Left Ventricular Regional Myocardial Function Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Healthy Volunteers- A Multi-Center Study. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):495–501. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.071.
- Kocabay G., Muraru D., Peluso D., Cucchini U., Mihaila S., Padayattill-Jose S. et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(8):651–658. doi: 10.1016/j.rec.2013.12.009.
- Muraru D., Cucchini U., Mihaila S., Miglione M.H., Aruta P., Cavalli G. et al. Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):858–871. doi: 10.1016/j.jecho.2014.05.010.
- Maharaj N., Peters F., Khandheria B.K., Libhaber E., Essop M.R. Left ventricular twist in a normal African adult population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):526–533. doi: 10.1093/ehjci/jeu208.
- Kleijn S.A., Pandian N.G., Thomas J.D., Perez de Isla L., Kamp O., Zuber M. et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):410–416. doi: 10.1093/ehjci/jeu213.
- Jashari H., Rydberg A., Ibrahim P., Bajraktari G., Kryeziu L., Jashari F., Henein M.Y. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:37. doi: 10.1186/s12947-015-0029-0.
- Cantinotti M., Cantinotti M., Assanta N., Crocetti M., Spadoni I., Iervasi G. Challenges in Interpreting Pediatric Normative Left Ventricular Strain Data and the Quest for Comprehensive Deformation Nomograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):567–568. doi: 10.1016/j.jecho.2016.03.005.
- Levy P.T., Machefsky A., Sanchez A.A., Patel M.D., Rogal S., Fowler S. et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(3):209–225. doi: 10.1016/j.jecho.2015.11.016.
- Рябов В.В. (ред.). *Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний*. Томск: Научно-исследовательский институт кардиологии; 2018. 324 с. Режим доступа: https://www.cardio-tomsk.ru/storage/img/content/new_medical_technologies.pdf.
- Сугак А.Б., Николаева Г.Н., Феоктистова Е.В., Лохматова М.Е., Тихомирова Е.А. Оценка функции левого желудочка сердца с использованием методики спекл-трекинга у детей с β -талассемией. *Педиатрия*. 2018;97(4):70–77. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=365§ion=5276>.
- Черных Н.Ю., Грознова О.С., Довгань М.И., Подольский В.А. Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):70–74. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-70-74.

References

- Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1–11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184.
- Alekhin M.N. *Ultrasonic methods for assessing myocardial strain and their clinical significance*. M.: Vidar-M; 2012. 88 p. (In Russ.)
- Rybakova M.K., Mitkov V.V., Baldin D.G. *Echocardiography from Rybakova M.K.* M.: Vidar; 2016. 600 p. (In Russ.)
- Bokeriya L.A., Alekhin M.N., Mashina T.A., Mrikaev D.V., Golukhova E.Z. *Modern ultrasonic technologies in cardiology and cardiac surgery*. M.: Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery; 2018. 140 p. (In Russ.) Doi: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36572533>.
- Yang H., Marwick T.H., Fukuda N., Oe H., Saito M., Thomas J.D., Negishi K. Improvement in strain concordance between two major vendors after the strain standardization initiative. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(6):642–648. doi: 10.1016/j.echo.2014.12.009.
- Manovel A., Dawson D., Smith B., Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):417–421. doi: 10.1093/ejehocard/jep226.
- Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popović Z.B., Marwick T.H. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185–191. doi: 10.1016/j.jecho.2012.10.008.
- Nikiforov V.S., Marsalskaya O.A., Novikov V.I. *Echocardiographic assessment of myocardial strain in clinical practice*. St Petersburg: KultInformPress; 2015. 28 p. (In Russ.)
- Takigiku K., Takeuchi M., Izumi C., Yuda S., Sakata K., Ohte N. et al. Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain. Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle Study. *Circ J*. 2012;76(11):2623–2632. doi: 10.1253/circj.12-0264.
- Sun J.P., Pui-Wai Lee A., Wu C., Lam Y.Y., Hung M.J., Chen L. et al. Quantification of Left Ventricular Regional Myocardial Function Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Healthy Volunteers – A Multi-Center Study. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):495–501. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.071.
- Kocabay G., Muraru D., Peluso D., Cucchini U., Mihaila S., Padayattil-Jose S. et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(8):651–658. doi: 10.1016/j.rec.2013.12.009.
- Muraru D., Cucchini U., Mihailă S., Miglioneza M.H., Aruta P., Cavalli G. et al. Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):858–871. doi: 10.1016/j.echo.2014.05.010.
- Maharaj N., Peters F., Khandheria B.K., Libhaber E., Essop M.R. Left ventricular twist in a normal African adult population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):526–533. doi: 10.1093/ehjci/jes208.
- Kleijn S.A., Pandian N.G., Thomas J.D., Perez de Isla L., Kamp O., Zuber M. et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):410–416. doi: 10.1093/ehjci/jeu213.
- Jashari H., Rydberg A., Ibrahim P., Bajraktari G., Kryeziu L., Jashari F., Henein M.Y. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:37. doi: 10.1186/s12947-015-0029-0.
- Cantinotti M., Cantinotti M., Assanta N., Crocetti M., Spadoni I., Iervasi G. Challenges in Interpreting Pediatric Normative Left Ventricular Strain Data and the Quest for Comprehensive Deformation Nomograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):567–568. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.005.
- Levy P.T., Machevsky A., Sanchez A.A., Patel M.D., Rogal S., Fowler S. et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(3):209–225. doi: 10.1016/j.echo.2015.11.016.
- Ryabov V.V. (ed.) *New medical technologies in prevention, diagnostics, and treatment of cardiovascular diseases*. Tomsk: Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 2018. 324 p. (In Russ.) Available at: https://www.cardio-tomsk.ru/storage/img/content/new_medical_technologies.pdf.
- Sugak A.B., Nikolaeva G.N., Feoktistova E.V., Lohmatova M.E., Tikhomirova E.A. Assessment of heart left ventricle function in children with β -thalassemia using the speckle-tracking method. *Pediatrriya = Pediatra*. 2018;97(4):70–77. (In Russ.) Available at: <https://pediatra-journal.ru/archive?show=365§ion=5276>.
- Chernykh N.Yu., Groznova O.S., Dovgan M.I., Podolsky V.A. A change in myocardial deformity as an early marker for myocardial dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(5):70–74. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-70-74.

Информация об авторах:

Черных Надежда Юрьевна, врач-консультант консультативно-диагностического отделения, обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: chernykh-nauka@mail.ru

Тарасова Алла Алексеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики детского возраста, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: tarasova-aa@yandex.ru

Грознова Ольга Сергеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии, обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: ogroznova@gmail.com

Information about the authors:

Nadezhda Yu. Chernykh, Consulting Physician of the Consultative and Diagnostic Department, Separate Business Unit "Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltitshev" of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: chernykh-nauka@mail.ru

Alla A. Tarasova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Pediatric X-ray Diagnosis Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tarasova-aa@yandex.ru

Olga S. Groznova, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, Separate Business Unit "Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Preobrazhensky, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: ogroznova@gmail.com

Можно ли профиликтировать респираторную патологию?

И.Н. Захарова✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

И.В. Бережная, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Острые респираторные инфекции являются самым частым поводом для обращения к врачу-педиатру. Дети, особенно в критические периоды становления иммунного ответа, являются одной из самых уязвимых групп населения для инфекций. Профилактика рекуррентных респираторных инфекций очень важна, особенно с начала посещения детского дошкольного и школьного учреждения. С древнейших времен используются такие профилактические меры, как рациональный режим дня, достаточная физическая активность, коррекция нутритивного статуса, фитотерапия, гомеопатическое лечение. В последние годы таким детям проводится оптимизация статуса витамина D, прием витаминов-антиоксидантов, микро- и макроэлементов. На сегодняшний день в связи с инновационными исследованиями по изучению микробиома человека появились сведения о его влиянии в целом на организм человека. Доказана связь микробиоты кишечника с головным мозгом (ось кишечник – мозг), с респираторным трактом (ось кишечник – легкие), сердечно-сосудистой системой, почками и даже психическим здоровьем. Использование в профилактике рекуррентных инфекций у детей мультиштаммовых и мультивидовых пробиотиков открывает новые возможности по влиянию на иммунный ответ ребенка, формирование пищевой толерантности. Сегодня на рынке появился новый мультиштаммовый мультивидовой пробиотик (производитель ADM Protexin, Великобритания) для профилактики рекуррентных респираторных инфекций у детей. В исследованиях показано, что применение нескольких штаммов лактобацилл, содержащихся в данном пробиотике, приводит к более стойким результатам, нежели чем моноштаммы и плацебо, при профилактике респираторных заболеваний.

Учитывая проблему антибиотикорезистентности, особенно у детей раннего возраста, новые возможности профилактики острых респираторных заболеваний у детей с использованием мультиштаммовых и мультивидовых пробиотиков позволяют снизить не только количество эпизодов и тяжесть течения острых респираторных инфекций, но и уменьшить частоту использования антибиотиков.

Ключевые слова: профилактика, острые респираторные инфекции, дети, мультивидовые, мультиштаммовые пробиотики, иммуносупрессия

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В. Можно ли профиликтировать респираторную патологию? *Медицинский совет*. 2020;(18):163–170. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-163-170.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is it possible to prevent respiratory pathology?

Irina N. Zakharova✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Acute respiratory infections are the most common reason to consult a paediatrician. Children, especially during critical periods of immune response, are one of the most vulnerable groups to infections. The prevention of recurring respiratory infections is very important, especially from the beginning of attending pre-school and school facilities. Since ancient times, preventive measures such as rational daily routine, sufficient physical activity, correction of nutritional status, phytotherapy and homeopathic treatment have been used. In recent years these children have been optimising their vitamin D status and taking antioxidant vitamins, micro- and macronutrients. To date, as a result of innovative research on the human microbiome, information has emerged on its impact on the human body as a whole. The connection of the intestinal microbiota with the brain (gut-brain axis), with the respiratory tract (gut-lung axis), the cardiovascular system, kidneys and even mental health has been proved. The use of multistrain and multispecies probiotics in the prevention of recurrent infections in children opens up new opportunities to influence the child's immune response and to form food tolerance. Today, a new multistrain multispecies probiotic (manufacturer ADM Protexin, UK) for the prevention of recurrent respiratory infections in children has appeared on the market. Studies have shown that using several strains of lactobacillus contained in this probiotic leads to more consistent results than monostrains and placebo in the prevention of respiratory diseases.

Given the problem of antibiotic resistance, especially in young children, the new possibilities of preventing acute respiratory diseases in children using multistrain and multispecies probiotics make it possible not only to reduce the number and severity of episodes of acute respiratory infections, but also to reduce the frequency of antibiotic use.

Keywords: prophylaxis, acute respiratory infections, children, multispecies, multistrain probiotics, immunosuppression

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V. Is it possible to prevent respiratory pathology? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):163–170. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-163-170.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

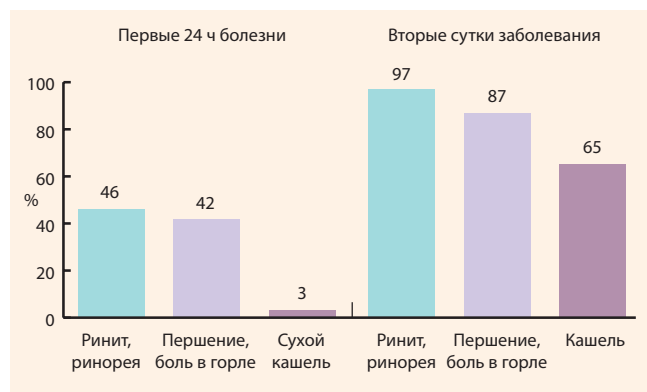
Острые респираторные инфекции (ОРИ) – самая частая патология у детей с максимальной частотой в возрасте 2–5 лет. Основным этиологическим фактором ОРИ являются вирусы. Сегодня известно более 200 вирусов, которые вызывают острые респираторные инфекции, проявляющиеся ринитом, болью в горле, кашлем, нередко в сочетании с диареей [1]. В 2015 г. опубликованы данные об идентификации 12 498 вирусных геномов, связанных с их микробными хозяевами. Авторами определены вирусные последовательности для 13 новых бактериальных типов, с таксономической идентификацией 7–38% «неизвестного» пространства последовательностей в вироммах. Классификация на основе генома в значительной степени соответствовала принятой вирусной таксономии и показала наличие 264 новых вирусных родов [2]. В последние годы современными методами молекулярной диагностики идентифицированы новые вирусы как этиологический фактор развития ОРИ: метапневмовирус, новые подтипы коронавирусов (SARS, NL63, HKU1), бока-вирус (HBoV), обнаружено увеличение доли микст-инфекций.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ОРИ

Клинические проявления ОРИ в начале заболевания, как правило, неспецифичны: лихорадка от умеренной до фебрильной, заложенность носа и ринорея, першение в горле, кашель (рис. 1) [3].

● **Рисунок 1.** Клинические проявления ОРИ в начале заболевания неспецифичны: лихорадка от умеренной до фебрильной, заложенность носа и ринит, першение в горле, кашель [3]

● **Figure 1.** Clinical manifestations of ARI at the beginning of the disease are nonspecific: moderate to febrile fever, stuffy nose and rhinitis, itchy throat, cough [3]



По данным зарубежных исследований, вирусная инфекция респираторного тракта примерно у половины заболевших вызвана одним вирусом, а у каждого 4–5 имеет полиэтиологический характер [4]. Согласно другим исследованиям, доля микст-инфекций составляет от 10,2 до 69,79% [5, 6]. Статистически у пациентов с ОРИ 2 вируса выделены у 13,3–36,36% больных, 3 вируса – у 1,7–16,1%,

а микст – более 4 только в 0,2–9,5% [6, 7]. Причем в начале заболевания нет специфичной клинической картины, что затрудняет диагностику, и это особенно важно в связи с новой коронавирусной инфекцией.

ОРИ распространены во всем мире, имеют короткий период течения при неосложненных вариантах и заканчиваются выздоровлением. Однако в эпидсезон, когда частота заболеваний резко возрастает, даже легкие формы заболеваний наносят значимый вред здоровью и огромный экономический ущерб¹. Наиболее уязвимая группа – дети раннего и младшего возраста, период начала посещения детского сада и школы, подростки, дети с иммунологической недостаточностью, у которых возможно развитие тяжелых осложнений. У 18% детей раннего возраста осложнением ОРИ является бронхо-лит, при этом около 6% из них требуют интенсивной терапии с кислородной поддержкой, а 2–3% – ИВЛ [8]. Исследования, проведенные в США, показали, что из 1 800 случаев идентифицированного возбудителя внебольничной пневмонии у детей до 17 лет в 66% случаев – это вирусы, в 7% – вирусно-бактериальные агенты, и только в 8% случаев – бактерии [9]. Все это приводит к необходимости длительной реабилитации и еще большим экономическим и эмоциональным потерям.

Среди причин рекуррентных респираторных инфекций у детей имеют значение социальные факторы, наличие полидефицитных состояний, незрелость иммунной системы (табл. 1).

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наибольший эффект в снижении частоты и тяжести инфекционных заболеваний у детей имеют профилактические меры. Еще в XII в. дочь великого князя киевского Мстислава Владимировича и шведской принцессы Христины, внучка Владимира Мономаха Добродея (Зоя, Евпраксия) написала знаменитый медицинский трактат «Мазы» (Алимма), состоявший из 5 глав, первые три из которых были посвящены профилактике:

1. общие правила личной гигиены и вопросы ухода за ребенком, лечение детских недугов; содержатся данные о темпераментах человека – сангвиническом, холерическом, флегматическом и меланхолическом.
2. гигиена брачных отношений, периода беременности и родового периода.
3. гигиена питания, характеризуются «холодные» и «теплые» свойства продуктов, изложены основы и рецепты диетического питания.

Дальнейшее развитие медицины и педиатрии уделяет большую часть внимания именно профилактике как инфекционных, так и соматических заболеваний у взрослых и детей.

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М.: 2019. 254 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053.

- **Таблица 1.** Причины частых острых респираторных заболеваний у детей
 ● **Table 1.** Causes of frequent acute respiratory diseases in children

Причина	Факторы
Социальный аспект: увеличение контактов, особенно среди детей раннего возраста, приводят к повышению вирусно-бактериальной нагрузки	В многодетных семьях наиболее уязвимы младшие дети, имеет значение посещение детских развивающих групп, бассейнов, развлекательных центров в повышении частоты инфекционных процессов. По данным статистики, более 50% детей не готовы к посещению детского сада даже в возрасте 3 лет, эмоциональный срыв, нарушение сна, стресс и ранний контакт с большим количеством детей и взрослых приводит к увеличению частоты и тяжести респираторных заболеваний
Полидефицитные состояния: наиболее часто у детей отмечается недостаточность витаминов D, C, микроэлементов – йода, железа, цинка	Глубокое изучение эффектов витамина D показывает, что все иммунные клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты) содержат рецепторы к витамину D [10–12]. Самая высокая концентрация рецепторов к витамину D располагается в незрелых иммунных клетках тимуса и зрелых CD8 Т-лимфоцитах и макрофагах, что особенно важно для детей раннего возраста [13]. Витамин С оказывает стимулирующее действие на синтез интерферонов, убихинона и антиоксидантов, подавляет рост раковых клеток и нормализует синтез холестерина [14]. Микроэлементы входят в состав гормонов, ферментов и нейромедиаторов, оказывая комплексное влияние на все обменные процессы организма и иммунный ответ
Незрелость иммунной системы: несколько критических периодов развития иммунной системы у ребенка	Особенности иммунного ответа: его смещение в сторону Th2-типа на фоне дефицита синтеза IgA слизистых. Первый критический период – период новорожденности (до 28 дней жизни). У ребенка супрессия иммунного ответа, высокий уровень материнских АТ, недостаточность фагоцитоза. Второй критический период – 4–6 мес. жизни: снижение уровня материнских АТ, высокий синтез IgM, недостаточный синтез IgG (клеток памяти). Третий критический период: 2–3 года, превалирование синтеза IgM и только начало формирования достаточного фагоцитоза и клеток иммунной памяти (антител класса IgG). Четвертый критический период: 6–7 год жизни, возрастание контактов, перекрест формулы крови с уменьшением уровня лимфоцитов, нормализация синтеза АТ класса IgG и M, но недостаток синтеза IgA
Факторы риска – на основании анализа акушерско-гинекологического анамнеза матери, анализа данных наследственности, состояния здоровья родителей и особенностей среды обитания ребенка	Проведен анализ дополнительных факторов риска нарушений иммунного ответа и частоты ОРВИ у детей раннего возраста. Авторы показали, что дети от тяжело протекавшей беременности, на фоне гестоза, гормонотерапии матери, родившиеся путем кесарева сечения и находившиеся на искусственном вскармливании, имеют значительно большие риски частых респираторных инфекций. Усугубляют риски осложнений неблагоприятные условия жизни, экологически неблагоприятные регионы, курение родителей. Со стороны ребенка: ЖДА и аллергические заболевания [15]

Сегодня в литературе представлены работы по профилактике рекуррентных острых респираторных заболеваний у детей с акцентом на иммунопрофилактику с использованием иммуномодуляторов и заместительной терапии интерферонами. Однако сегодня недостаточное внимание уделено простым и легко доступным мерам профилактики: правильному рациональному питанию, регулярной адекватной физической нагрузке, строгому соблюдению распорядка дня ребенка, которые включают режим сна и бодрствования вне зависимости от выходных и праздничных дней для родителей. Использование неспецифических возможностей оздоровления организма снижают иммунодепрессию. Эти меры сводятся не к приему «волшебной таблетки», а к специально разработанному комплексу мероприятий для регулярного применения. Необходимость в активном образе жизни с прогулками на свежем воздухе, купанием и закаливанием описаны даже в трудах Абу Али ибн Сина (Авиценна) в IX в., русского летописца Нестора в X в. и других знаменитых врачей. Известно, что скифы купали своих младенцев в холодной воде, якуты натирали их снегом и обливали холодной водой несколько раз в день, на Северном Кавказе детей с первых дней жизни купали в очень холодной воде [16]. Вакцинация также внесла свой неоценимый вклад в формирование иммунного ответа и защиту от тяжелых инфекций, ранее приводивших к смерти или инвалидности.

Методы профилактики, направленные на формирование адекватного иммунного ответа, можно разделить на несколько групп: физические, прямые иммунологические (вакцинация, использование иммуномодуляторов и заместительная терапия интерферонами) и опосредованные иммунологические (сапплементация витаминами и микроэлементами, полиненасыщенными жирными кислотами, пробиотиками как в продуктах питания, так и в виде лекарств и БАД) (табл. 2).

МИКРОБИОМ И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Изучение микробиома человека с помощью генетических методов исследования показали множество новых, ранее неизученных эффектов влияния микробиоты кишечника на здоровье человека и развитие заболеваний. Стало известно, что существует прямая и опосредованная связь микробиома кишки с состоянием легких, мозга, почек, даже с психическим здоровьем человека. Микробиота человека является очень сложным органом, состоящим из микробов, грибов, архей, вирусов, простейших. Несмотря на большое число научных исследований, до сих пор понятия нормы для здорового человека нет [17]. Большое количество факторов оказывает непосредственное влияние на микробиом и здоровье ребенка (рис. 2).

Фундаментальные исследования, проведенные на животных моделях, показали влияние состава микробиоты кишечника на риск развития некоторых заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), инфекции *Cl. difficile* с развитием псевдомембранозного колита, инфицированием *Helicobacter pylori*, болезни Альцгеймера, atopических заболеваний, аутистических расстройств и шизофрении и др. Использование пробиотиков на добровольцах подтвердило влияние отдельных штаммов на некоторые заболевания. Исследования, проведенные еще в XX в., показали, что имеет место положительное влияние ферментированных продуктов питания, обогащенных пробиотиками, на состояние иммунитета человека.

Иммунная система организма представлена лимфатическими клетками, костным мозгом, лимфатическими узлами, у детей раннего возраста – тимусом. Но самым большим иммунным органом является кишечник. Слизистая оболочка ЖКТ имеет собственную лимфоидную ткань – *gut associated lymphoid tissue* – GALT. Практически все патогены попадают в организм через

открытые экосистемы слизистых оболочек, которые выстилают респираторный, мочевого и желудочно-кишечный тракт и являются единой системой. Секреты слизистых (слюна, слезы, слезь бронхов) содержат активные вещества (лизоцим, интерфероны, антимикробные пептиды, гидролитические ферменты, коллектины, фиколины и др.), обладающие противомикробным действием.

В ЖКТ микроорганизмы обладают своей ферментативной активностью с образованием КЖК и других активных молекул, активирующих иммунный ответ [18].

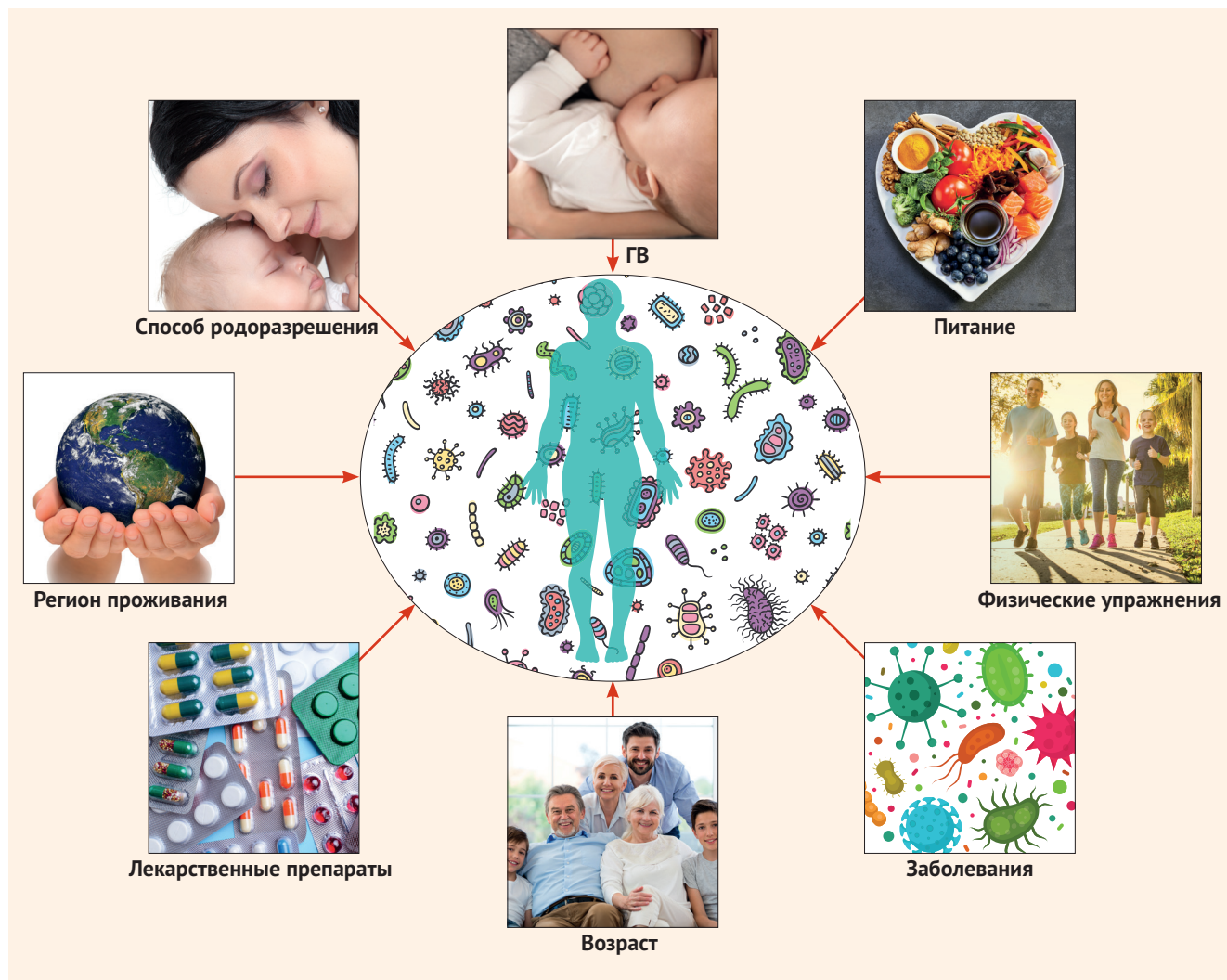
Облигатная флора представлена бифидо- и лактобактериями, оказывает влияние на формирование иммунного ответа, как врожденного, так и приобретенного, модулируя ответные реакции на инфекционный процесс [19]. Антиген-представляющие клетки кишечника – дендритные клетки, регулируют активность макрофагов, мембранных клеток (М-клеток), то есть Т- и В-клеточный приобретенный иммунный ответ. В результате активности дендритных клеток запускается цитокиновый каскад с повышением синтеза IgA слизистыми [20]. Некоторые штаммы пробиотиков оказывают влияние на

● **Таблица 2.** Методы профилактики рекуррентных респираторных заболеваний у детей

● **Table 2.** Methods of preventing recurring respiratory diseases in children

	Иммуномодулирующие препараты	
	Индукторы интерферона	Бактериальные иммуномодуляторы
	• Тилорон с 7 лет • Кагоцел® (Kagocel®) от 3 лет • Тилорона дигидрохлорид от 18 лет • Меглумина акридоацетат от 4 лет • Оксодигидроакридилацетат натрия от 18 лет • Рибонуклеат натрия – нет указаний на возраст • Меглумина акридоацетат с 4 лет	Системные • Бронхомунал • Бронховаксом • Рибомунил • Исмиген Местные • IRS-19 • Имудон
	Препараты интерферона	
Прямые методы	• Генферон лайт • Виферон • Кипферон • Гриппферон	
Специфическая иммунопрофилактика	Активная (Вакцинация)	Пассивная
	• Вакцинация против вирусных возбудителей (вирусы гриппа) • Вакцинация против бактериальных возбудителей (гемофильная палочка тип b, пневмококки)	• Иммунизация детей группы риска специфическими моноклональными АТ против RS-вирусной инфекции
Опосредованные методы	Физические методы	Методы сапплементации
	Физическая активность Закаливание Прогулки Режим сна и бодрствования Режим приема пищи	Диета с достаточным содержанием белка (для детей раннего возраста – специализированное детское питание) ПНЖК Витамин Д Йодированная соль Обогащение продуктов железом, цинком, селеном и др.
	Природные средства	Гомеопатические средства
Пробиотики	Фитотерапия (эхиноцея, ромашка, родиола розовая, расторопша, лимонник, мелисса, пасифлора, пеларгония и др.)	Оциллококцинум Мукоза композитум Афлубин Энгистол Галиум-хель Pulsatilla и др.
	Пробиотики в продуктах питания	Лекарственные препараты и БАД

- **Рисунок 2.** Основные факторы, влияющие на формирование микробиома и здоровье ребенка (адапт. из [17])
- **Figure 2.** Main factors affecting microbiome formation and child health (adapt. from [17])



апоптоз, уменьшая его проявление, что позволяет более быстро восстановить плотность межклеточных контактов [21].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Возможности использования пробиотиков с целью профилактики рекуррентных респираторных заболеваний постоянно изучаются. Наиболее часто используются молочнокислые штаммы микроорганизмов в продуктах питания; *Lac. lactis*, *Lac. cremoris*, *Lac. diacetylactis*, *Str. thermophilus*, *L. bulgaricum*, *L. Acidophilum*, которые в большей степени продуцируют бактериоцины, в частности молочную кислоту. Бактериоцины являются продуктом метаболизма бактерий и обладают *таргетной антибактериальной активностью, т. е. бактериоцины, выделенные определенной бактерией, способны разрушать стенку только конкретной бактерии конкурента и не оказывают влияния на родственные или содружественные бактерии.* Таким образом, поддерживается

микробное стабильное равновесие в эконисах. На этом основана главная идея при создании мультиштаммовых пробиотиков. Бактериоцины разных штаммов лактобацилл представлены в *табл. 3*.

Моноштаммовые пробиотики содержат один штамм с определенным таргетным действием. Мультиштаммовые пробиотики в своем составе имеют несколько штаммов одного вида и обладают полисистемным действием на организм. Мультивидовые пробиотики содержат несколько разных штаммов разных видов микроорганизмов и обладают рядом преимуществ над одноштаммовыми и даже над мультиштаммовыми. Они оказывают комплексное метаболическое действие, воспроизводя сложную экосистему ЖКТ, с влиянием на местный и системный иммунный ответ.

Один из современных мультивидовых пробиотиков с доказанной эффективностью Бак-Сет® Беби и Бак-Сет® Форте. В состав Бак-Сет® Беби входят 7 штаммов пробиотиков и пребиотик, в состав Бак-Сет® Форте – 14 в дозе 2 млрд пробиотических микроорганизмов (2×10^9) КОЕ. Все штаммы, входящие в состав препарата, имеют ори-

● **Таблица 3.** Основные метаболиты (бактериоцины), выделяемые разными штаммами лактобацилл

● **Table 3.** Main metabolites (bacteriocins) released by different strains of lactobacilli

Штамм продуцент	Основные метаболиты
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> "BD"	Молочная кислота
<i>Lactobacillus acidophilus</i> BKM 1660 (T)	LA, ацидоцин, ацидофиллин
<i>Lactobacillus acidophilus</i> var. <i>cocoideus</i>	LA, ацидоцин, ацидофиллин
<i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>casei</i> 17	LA, казеинцин
<i>Lactobacillus plantarum</i> ВНИИПБТ 578/26 ВНИИПБЕ 314	LA, плантоцин
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> BKM	LA, болгарин
<i>Lactobacillus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> 24/48 119/05 1500/12	LA, низин, лактококцин
<i>Lactobacillus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> МГУ (ВКПМ-4591)	LA, низин
<i>Lactobacillus brevis</i> 1	LA, бревин

гинальное происхождение и высокий уровень безопасности. Оба этих препарата оказывают эффективное действие на пищеварение, улучшают моторику кишечника, восстанавливают плотность межклеточных контактов в кишке и уменьшают младенческие колики [22].

Сегодня на рынок выходит новый вариант мультивидового пробиотика – Бак-Сет® Колд/Флю, специально созданный для профилактики рекуррентных респираторных инфекций у детей. Бак-Сет® Колд/Флю (Производитель ADM Protexin, Великобритания) содержит 17 штаммов пробиотических бактерий, в том числе 9 штаммов лактобацилл, 5 штаммов бифидобактерий, 3 вида молочнокислых бактерий в дозе 4×10^9 КОЕ в 1 капсуле. Состав препарата представлен в табл. 4.

Штаммы лактобацилл комплекса Бак-Сет® Колд/Флю входят в состав разных пробиотиков с высокой доказательной базой или кисломолочных продуктов, которые применялись в профилактике респираторных заболеваний как у детей, так и у взрослых. В исследованиях показано, что применение нескольких штаммов лактобацилл привело к более стойким результатам, нежели чем моноштаммы и плацебо. В исследовании G.J. Leyer et. al. показано, что комбинация *Lactobacillus* (L.) *acidophilus* NCFM + *B. lactis* Bi-07 ($n = 112$) уменьшала частоту, длительность и тяжесть течения ОРВИ у детей дошкольного возраста по сравнению с плацебо ($n = 104$). Использование моноштамма *L. acidophilus* NCFM ($n = 110$) также показало положительный эффект, но в меньшей степени, чем мультиштаммовый вариант (рис. 3) [23].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании T.J. Smith et. al. показано, что использование комбинации лактобацилл *L. plantarum* HEAL 9 (DSM 15312) и *L. paracasei* 8700:2 (DSM 13434) приводит к сокращению длительности респираторных эпизодов при длительном применении (12 нед.). Использование комбинации нескольких штаммов разных

видов бактерий: *L. rhamnosus* GG (LGG), *B. animalis* ssp. *lactis* BB-12 (BB-12) в течение 12 нед., согласно проведенному в США исследованию, способствовало уменьшению длительности респираторных заболеваний у подростков более чем на 2 дня, уменьшалась тяжесть течения заболевания и необходимость использования антибиотиков на 34% [24].

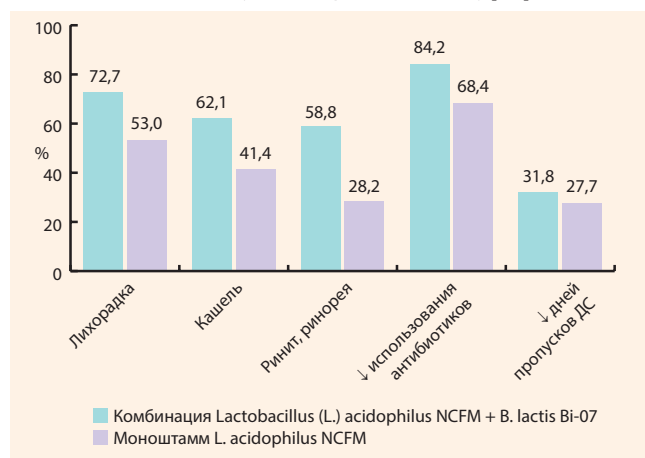
● **Таблица 4.** Состав мультиштаммового и мультивидового пробиотика Бак-Сет® Колд/Флю

● **Table 4.** Composition of multistrain and multispecies probiotic Bac-Set® Cold/Flu

Биологически активные компоненты		
Кол-во в 1 капсуле, КОЕ	АУП, КОЕ/сут (для взрослых)	
Лактобактерии:		$5 \times 10^7 - 5 \times 10^9$
<i>Lactobacillus casei</i>	$10,0 \times 10^6$	
<i>Lactobacillus plantarum</i>	$6,0 \times 10^8$	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	$6,0 \times 10^8$	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	$2,0 \times 10^8$	
<i>Lactobacillus helveticus</i>	$4,0 \times 10^7$	
<i>Lactobacillus salivarius</i>	$2,0 \times 10^7$	
<i>Lactobacillus fermentum</i>	$2,0 \times 10^7$	
<i>Lactobacillus paracasei</i>	$14,9 \times 10^8$	
<i>Lactobacillus reuteri</i>	$5,0 \times 10^6$	
Бифидобактерии:		$5 \times 10^8 - 5 \times 10^{10}$
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$2,0 \times 10^8$	
<i>Bifidobacterium breve</i>	$1,0 \times 10^8$	
<i>Bifidobacterium longum</i>	$1,0 \times 10^8$	
<i>Bifidobacterium infantis</i>	$2,0 \times 10^7$	
<i>Bifidobacterium lactis</i>	$5,0 \times 10^8$	
Молочнокислые микроорганизмы		$1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	$1,0 \times 10^7$	
<i>Lactobacillus lactis</i>	$4,5 \times 10^7$	
<i>Lactobacillus thermophilus</i>	$4,0 \times 10^7$	
Сумма комплекса		$4,0 \times 10^9$ КОЕ / капс.
Другие ингредиенты		
Микробиологический состав	120,1	
Микрокристаллическая целлюлоза	39,1	
Магния стеарат	0,8	
Итого (содержимое капсулы)		160,0
Масса капсулы		200 мг
Общее количество жизнеспособных пробиотических и молочнокислых микроорганизмов		$4,0 \times 10^9$ КОЕ / капс.

● **Рисунок 3.** Эффективность использования комбинации штаммов лактобацилл по сравнению с моноштаммом у детей в профилактике респираторных заболеваний (по данным статьи) [23]

● **Figure 3.** Efficiency of using a combination of lactobacillus strains compared to a monostrain in children in the prevention of respiratory diseases (according to the article) [23]



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, необходимо упомянуть об одной из главных проблем современности, снижающей иммунитет, – проблеме антибиотикорезистентности. Известно, что использование антибиотиков, особенно у детей раннего возраста, оказывает негативное влияние на иммунный ответ, вызывая иммуносупрессию, приводит к выраженным метаболическим нарушениям в отдаленной перспективе. Поэтому новые возможности профилактики острых респираторных заболеваний у детей с использованием мультиштаммовых и мультивидовых пробиотиков позволяют снизить не только количество эпизодов и тяжесть течения ОРИ, но и уменьшить частоту использования антибиотиков.

Поступила / Received 02.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2020
Принята в печать / Accepted 17.10.2020

Список литературы

- Захарова И.Н., Османов И.М., Горайнова А.Н., Гавеля Н.В., Ручкина Е.В. Современные этиологические и клинические особенности острой респираторной инфекции у детей. Имеются ли предпосылки к проведению противовирусной терапии? Обзор литературы. *Фарматека*. 2020;(1):14–19. doi: 10.18565/pharmateca.2020.1.14-19.
- Sullivan M., Hallam S.J., Woyke T., Sullivan M.B. Viral dark matter and virus-host interactions resolved from publicly available microbial genomes. *eLife*. 2015;4:e08490. doi: 10.7554/eLife.08490.
- Malesker M.A., Callahan-Lyon P., Ireland B., Irwin R.S. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(5):1021–1037. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.009.
- Wishaupt J., van der Ploeg T., de Groot R., Versteegh F.G.A., Hartwig N.G. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis*. 2017;17:62. doi: 10.1186/s12879-016-2118-6.
- Appak Ö., Duman M., Belet N., Sayiner A.A. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol*. 2019;91(5):731–737. doi: 10.1002/jmv.25379.
- Martínez-Roig A., Salvadó M., Caballero-Rabasco M.A., Sánchez-Buenavida A., López-Segura N., Bonet-Alcainaa M. Viral coinfection in childhood respiratory tract infections. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(1):5–9. doi: 10.1016/j.arbres.2014.01.018.
- Fillatre A., François C., Segard C., Duverlie G., Hecquet D., Pannier C. et al. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). *J Clin Virol*. 2018;102:27–31. doi: 10.1016/j.jcv.2018.02.010.
- Ghazaly M., Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):913–920. doi: 10.1007/s00431-018-3138-6.
- Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–845. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
- Yu C., Fedorich B., Anderson P.H., Lopez A.F., Grimbaldston M.A. Vitamin D3 signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(1):41–46. doi: 10.1016/j.biocel.2010.10.011.
- Vassallo M.F., Camargo C.A.Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):217–222. Available at: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)00968-1/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)00968-1/pdf).
- Abuzeid W.M., Akbar N.A., Zacharek M.A. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(1):13–17. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834eccdb.
- Benson A.A., Toh J.A., Vernon N., Jariwala S.P. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*. 2012;67(3):296–301. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02755.x.
- Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. Коррекция дефицита витаминов у детей. *ПМЖ*. 2006;(1):70–73.
- Сейпенова А.Н., Исмагулова А.У., Савельчева И.А. Социально-биологические факторы, способствующие реализации острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2014;(1):12–16. Режим доступа: <https://e.lanbook.com/reader/journalArticle/248074/#1>.
- Артюхова Ю.К. Как закалить свой организм. Минск: Недра; 1999. 54 с.
- Quigley E.M.M. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(5):315–320. doi: 10.1038/nrgastro.2017.29.
- Li T., Chiang J.Y. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(2):159–165. doi: 10.1097/MOG.0000000000000156.
- Jensen H., Grimmer S., Naterstad K., Axelsson L. In vitro testing of commercial and potential probiotic lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2012;153(1–2):216–222. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.11.020.
- Ouweland A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr*. 2002;41:132–137. doi: 10.1007/s00394-002-1105-4.
- Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002;277(52):50959–50965. doi: 10.1074/jbc.M207050200.
- Сугян Н.Г., Захарова И.Н. Мультипробиотик Бак-Сет: результаты российских и зарубежных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2017;(19):104–110. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110.
- Leyer G.J., Li S., Mubasher M.E., Reifer C., Ouweland A.C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*. 2009;124(2):e172–179. doi: 10.1542/peds.2008-2666.
- Smith T.J., Rigasio-Radler D., Denmark R., Haley T., Touger-Decker R. Effect of Lactobacillus rhamnosus LGG® and Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr*. 2013;109(11):1999–2007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020819>.

- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Goryainova A.N., Gavelya N.V., Ruchkina E.V. Modern etiological and clinical features of acute respiratory viral infection in children. Are there any prerequisites for antiviral therapy? Literature review. *Farmateka = Pharmateca*. 2020;(1):14–19. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2020.1.14–19.
- Sullivan M., Hallam S.J., Woyke T., Sullivan M.B. Viral dark matter and virus-host interactions resolved from publicly available microbial genomes. *eLife*. 2015;4:e08490. doi: 10.7554/eLife.08490.
- Malesker M.A., Callahan-Lyon P., Ireland B., Irwin R.S. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(5):1021–1037. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.009.
- Wishaupt J., van der Ploeg T., de Groot R., Versteegh F.G.A., Hartwig N.G. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis*. 2017;17:62. doi: 10.1186/s12879-016-2118-6.
- Appak Ö., Duman M., Belet N., Sayiner A.A. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol*. 2019;91(5):731–737. doi: 10.1002/jmv.25379.
- Martínez-Roig A., Salvadó M., Caballero-Rabasco M.A., Sánchez-Buenavida A., López-Segura N., Bonet-Alcaína M. Viral coinfection in childhood respiratory tract infections. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(1):5–9. doi: 10.1016/j.arbres.2014.01.018.
- Fillatre A., François C., Segard C., Duverlie G., Hecquet D., Pannier C. et al. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). *J Clin Virol*. 2018;102:27–31. doi: 10.1016/j.jcv.2018.02.010.
- Ghazaly M., Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):913–920. doi: 10.1007/s00431-018-3138-6.
- Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–845. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
- Yu C., Fedoric B., Anderson P.H., Lopez A.F., Grimbaldston M.A. Vitamin D3 signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(1):41–46. doi: 10.1016/j.biocel.2010.10.011.
- Vassallo M.F., Camargo C.A.Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):217–222. Available at: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)00968-1/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)00968-1/pdf).
- Abuzeid W.M., Akbar N.A., Zacharek M.A. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(1):13–17. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834eccdb.
- Benson A.A., Toh J.A., Vernon N., Jariwala S.P. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*. 2012;67(3):296–301. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02755.x.
- Zakharova I.N., Skorobogatova E.V. Correction of vitamin deficiency in children. *RMZH = RMI*. 2006;(1):70–73. (In Russ.)
- Seypenova A.N., Ismagulova A.U., Savel'cheva I.A. Social-biological factors, conducting realization of acute respiratory infection affected in ill children. *Meditinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana = Medical Journal of West Kazakhstan*. 2014;(1):12–16. (In Russ.) Available at: <https://e.lanbook.com/reader/journalArticle/248074/#1>.
- Artyukhova Yu.K. *How to temper your body*. Minsk: Nedra; 1999. 54 p. (In Russ.)
- Quigley E.M.M. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(5):315–320. doi: 10.1038/nrgastro.2017.29.
- Li T., Chiang J.Y. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(2):159–165. doi: 10.1097/MOG.0000000000000156.
- Jensen H., Grimmer S., Naterstad K., Axelsson L. In vitro testing of commercial and potential probiotic lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2012;153(1–2):216–222. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2011.11.020.
- Ouweland A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr*. 2002;41:132–137. doi: 10.1007/s00394-002-1105-4.
- Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002;277(52):50959–50965. doi: 10.1074/jbc.M207050200.
- Sugyan N.G., Zakharova I.N. Bac-Set multiprobiotic: results of russian and foreign clinical research. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):104–110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110.
- Leyer G.J., Li S., Mubasher M.E., Reifer C., Ouweland A.C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*. 2009;124(2):e172–179. doi: 10.1542/peds.2008-2666.
- Smith T.J., Rigassio-Radler D., Denmark R., Haley T., Touger-Decker R. Effect of Lactobacillus rhamnosus LGG® and Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr*. 2013;109(11):1999–2007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020819>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Дефицит полиненасыщенных жирных кислот и детская психоневрологическая заболеваемость

О.В. Быкова^{1,2}✉, ORCID: 0000-0001-6576-1765, e-mail: avt496709@yandex.ru

Ю.А. Климов¹, e-mail: detb18@mail.ru

С.В. Тихонов¹, e-mail: info@npcdp.ru

С.В. Дарьина¹, e-mail: info@npcdp.ru

¹ Научно-практический центр детской психоневрологии; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3

Резюме

Детская заболеваемость и инвалидность являются национальной проблемой любой страны, а меры по ее снижению – приоритетная задача каждого общества. В последние годы на первые места по социальной значимости вышли такие детские заболевания, как болезни психоневрологического профиля (24,3%), болезни нервной системы (22,9%), врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (16,2%). Абсолютное число детей-инвалидов с болезнями нервной системы на 01.01.2020 г. составило 157 727.

На всех этапах формирования нервной системы активно идет процесс образования клеточных мембран, покрывающих как глиальные клетки, так и сами нейроны (и их ответвления – дендриты и аксоны). Клеточные мембраны состоят преимущественно из фосфолипидов, которые синтезируются из длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, поступающих с пищей. В попытках определить причины растущей инвалидизации детского населения исследователи обратили внимание на изменившийся за последнее столетие характер питания общества в целом и детской популяции в частности. Одним из весомых компонентов диеты, влияющим на формирование и развитие нервной системы и психической сферы, оказались полиненасыщенные жирные кислоты, часть из которых при несбалансированном питании не может быть получена организмом из источников, альтернативных пищевым. В данном обзоре мы рассматриваем опыт коррекции нутритивного статуса детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин препаратами омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Многочисленные исследования подтвердили факт существования взаимосвязи между дефицитом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, неврологическим дефицитом и снижением интеллектуальных способностей ребенка.

Ключевые слова: детская инвалидность, нутритивный статус, полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3, синдром дефицита внимания и гиперактивности

Для цитирования: Быкова О.В., Климов Ю.А., Тихонов С.В., Дарьина С.В. Дефицит полиненасыщенных жирных кислот и детская психоневрологическая заболеваемость. *Медицинский совет*. 2020;(18):173–178. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-173-178.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polyunsaturated fatty acid deficiency and pediatric neuropsychiatric morbidity

Olga V. Bykova^{1,2}✉, ORCID: 0000-0001-6576-1765, e-mail: avt496709@yandex.ru

Yuriy A. Klimov¹, e-mail: detb18@mail.ru

Sergey V. Tikhonov¹, e-mail: info@npcdp.ru

Svetlana S. Darina¹, e-mail: info@npcdp.ru

¹ Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology Moscow Healthcare Department; 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 21, Bldg. 3, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Child morbidity and disability is a national problem in any country, and measures to reduce it are the priority for every society. Recent years, children's diseases such as neuropsychiatric diseases, (24,3%), nervous system diseases (22.9%); congenital anomalies (malformations), deformations and chromosomal disorders (16.2%). The absolute value of disabled children with nervous system diseases as of January 1, 2020 was 157,727.

At all stages of the nervous system formation, the process of cell membranes formation, covering both glial cells and neurons themselves (and their branches - dendrites and axons), progresses actively. Cell membranes consist mainly of phospholipids, which are synthesized from long chain polyunsaturated fatty acids coming from food. In an attempt to determine the reasons for the growing disability of the child population, the researchers drew attention to the changed nature of the nutrition of society in general and the child population in particular over the past century. One of the significant components of the diet that affects the formation and development of the nervous system and the mental sphere were polyunsaturated fatty acids, some of which, with an unbalanced diet, can't be obtained by the body from sources alternative to food. In this review, we observe the experience of correcting the nutritional status of young children and pregnant and lactating women with omega-3 polyunsaturated fatty acids. Numerous studies have confirmed the fact that there is a relationship between omega-3 polyunsaturated fatty acids deficiency, neurological deficiency and reduced intellectual abilities of a child.

Keywords: children's disability, nutritional status, polyunsaturated fatty acids, omega-3, attention-deficit/hyperactivity disorder

For citation: Bykova O.V., Klimov Yu.A., Tikhonov S.V., Darina S.V. Polyunsaturated fatty acid deficiency and pediatric neuropsychiatric morbidity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):173–178. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-173-178.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инвалидизация детского населения является одной из важнейших проблем современного общества. На фоне снижения детской смертности в России увеличение количества инвалидов в детской популяции страны заставляет с нового ракурса рассматривать глобальный вопрос материнского и детского здоровья. Согласно статистике, список заболеваний, приводящих к стойкому нарушению передвижения, обучения, самообслуживания и социального функционирования в детском возрасте, возглавляют болезни нервно-психической сферы и врожденные пороки развития. Одним из факторов, способствующих детской инвалидизации, являются диетические особенности рациона беременных и кормящих женщин и детей.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ В РОССИИ

Несмотря на достижения отечественного здравоохранения, по данным Пенсионного фонда Российской Федерации, общая численность детей-инвалидов в России неуклонно растет. Так, если в 2012 г. она составляла 568,0 тыс., то в 2016 г. она равнялась 636,0 тыс. детей, к началу 2018 г. – 651,0 тыс. детей, к 1 января 2019 г. – 670,1 тыс., а к 1 января 2020 г. – 688,0 тыс. детей (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Общая численность детей-инвалидов в России по данным Пенсионного фонда РФ (тыс. чел.)*

● **Figure 1.** Total number of disabled children in Russia according to the Pension Fund of the Russian Federation (thousands)*



В то же время, несмотря на количественный рост детей с инвалидностью, с учетом общих демографических тенденций в Российской Федерации в течение последних 6–7 лет, доля детей-инвалидов в структуре детского населения практически неизменна и составляет около 2,2%¹.

При этом уровень общего накопленного контингента детей-инвалидов на 10 тыс. детского населения в Российской Федерации в 2016–2019 гг. все же незначительно постепенно увеличивался: 215,1–221,0–223,5–227,7 на 10 тыс. детского населения соответственно, отражая негативную тенденцию в виде увеличения инвалидизации детского населения (по данным ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России)².

Структура инвалидности по классам болезней в общем накопленном контингенте детей-инвалидов в Российской Федерации на 01.01.2020 г. представляет три основные позиции, лидирующие с большим отрывом:

- психические расстройства и расстройства поведения (24,3%),
- болезни нервной системы (22,9%),
- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (16,2%) (рис. 2).

Абсолютное число детей-инвалидов с психическими расстройствами и расстройствами поведения составило 167 347 детей на 01.01.2020 г. Из них число детей с умственной отсталостью составляло 99 213 (59,2%) с уровнем инвалидности 32,8 на 10 тыс. соответствующего детского населения. Доля детей-инвалидов, имеющих расстройства психологического развития, составляла 22,0% (в т. ч. аутизм – 11,1%), доля детей-инвалидов с органическими (включая симптоматические) психическими расстройствами была равна 14,8%, доля детей-инвалидов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами равнялась 3,5%³.

Абсолютное число детей-инвалидов с болезнями нервной системы на 01.01.2020 г. составило 157 727. Среди них наибольшей была доля детей-инвалидов с детским церебральным параличом и другими паралити-

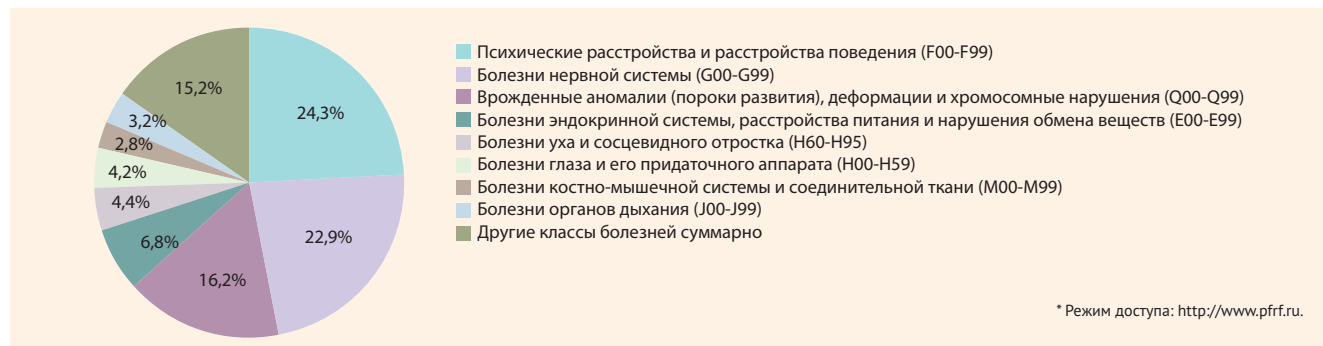
¹ Режим доступа: <http://www.rosstat.gov.ru>.

² Режим доступа: <http://www.fbmse.ru>.

³ Режим доступа: <http://www.pfrf.ru>.

● **Рисунок 2.** Структура общего накопленного контингента детей-инвалидов по классам болезней (%)*

● **Figure 2.** Structure of the total accumulated number of disabled children by type of disease (%)*



ческими синдромами (55,5%) с уровнем инвалидности 29,0 на 10 тыс. соответствующего детского населения. На долю детей-инвалидов с эпизодическими и пароксизмальными расстройствами (эпилепсия и другие пароксизмальные расстройства) приходилось 8,1%; воспалительные заболевания центральной нервной системы составляли 4,5%; болезни нервно-мышечного синапса и мышц – 2,1%; поражения отдельных нервов⁴.

Абсолютное число детей-инвалидов с врожденными аномалиями составляло 111 665.

Доля детей-инвалидов с врожденными аномалиями системы кровообращения была наибольшей и соответствовала 23,6%, доля детей-инвалидов с врожденными аномалиями и деформациями костно-мышечной системы составляла 19,7%, с хромосомными нарушениями – 13,5%, с аномалиями развития нервной системы – 10,0%, с расщелиной губы и неба – 7,7%, с аномалиями мочевыделительной системы – 5,4%, с аномалиями органов пищеварения – 4,9%, с аномалиями глаза, уха, лица и шеи – 4,6%, с врожденными аномалиями органов дыхания – 3,2%, аномалиями половых органов – 0,1%, с другими врожденными аномалиями суммарно – 4,3%⁵.

Изучение структуры инвалидности накопленного контингента детей-инвалидов на 01.01.2020 г. по категориям и тяжести ограничений жизнедеятельности показало, что среди всех детей-инвалидов преобладали инвалиды, имеющие ограничения жизнедеятельности в категориях «способность к самообслуживанию» и «способность к обучению»⁶.

Похожие тенденции сегодня заинтересовывают все страны и континенты: по данным на 2016 г., в США 1 из 6 детей в возрасте от 2 до 8 лет (17,4%) имеет диагностированное расстройство развития, интеллекта или поведения [1].

Таким образом, анализируя статистику основных инвалидизирующих заболеваний детского населения, можно прийти к закономерному выводу, что подавляющее их большинство связано с патологией формирования и развития психической сферы и центральной нервной системы плода и ребенка.

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА И РЕБЕНКА

Уже к моменту рождения головной мозг младенца имеет достаточно сложную структуру, поскольку нервная трубка начинает формироваться на первых неделях развития эмбриона, а к 11-й нед. центральная нервная система плода уже дифференцируется на три основных отдела. К 40-й нед. гестации по внешнему виду мозг новорожденного напоминает мозг взрослого человека, однако процессы формирования связей между отдельными нейронами будут протекать еще на протяжении 5–7 лет. После рождения мозг ребенка продолжает интенсивно расти и развиваться, к концу второго года жизни его размер

достигает 80% размеров мозга взрослого человека, а площадь коры головного мозга увеличивается в два раза [2].

На ранних сроках гестации залогом интенсивного развития нервной системы является образование огромного количества нейронов – за сутки в нервной системе плода может возникнуть 720 млн нервных клеток. К 20-й нед. беременности основной пул нейронов уже сформирован и начинается следующая стадия – построение нейрональных связей. Это очень важный и сложный процесс – для корректной работы одного нейрона требуется образование 15–100 тыс. связей. Еще одним важным этапом формирования нервной системы является образование миелиновой оболочки. Миелин – один из ключевых белков нервной системы, от количества которого напрямую зависит скорость проведения нервного импульса. Процесс миелинизации завершается к 5–7 годам, и считается, что именно в этом возрасте ребенок готов начинать обучение [3].

На всех этапах формирования нервной системы активно идет процесс образования клеточных мембран, покрывающих как глиальные клетки, так и сами нейроны (и их ответвления – дендриты и аксоны). Клеточные мембраны состоят преимущественно из фосфолипидов, которые синтезируются из длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК), поступающих с пищей. Нехватка этих кислот в рационе приводит к формированию неполноценных мембран, способность которых осуществлять транспорт питательных веществ внутрь клетки и экскрецию продуктов клеточного метаболизма нарушается. Важно отметить, что поступление этих веществ с пищей должно быть непрерывным, для того чтобы в каждый момент времени клетки нервной системы могли нормально функционировать и создавать связи с другими клетками.

ВЛИЯНИЕ ДИЕТЫ НА РАЗВИТИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПСИХОКОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Таким образом, состав повседневного рациона влияет на качество жизни в любом возрасте, но в интранатальном и младенческом периодах развития плода и ребенка, а также в первые годы его жизни это влияние особенно заметно и значимо [2].

Особую роль в развитии мозга ребенка играют длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, что неудивительно, т. к. человеческий мозг на 60% состоит из жиров, 40% из которых составляют ДЦПНЖК. В первые годы жизни для нормального развития нервной системы требуется постоянное поступление ДЦПНЖК с пищей, поскольку потребность в них огромна, а способности к эндогенному синтезу ДЦПНЖК у младенцев весьма ограничены [3].

Как именно будут удовлетворяться потребности растущего детского организма в ДЦПНЖК, напрямую зависит от того, находится ли ребенок на естественном или на искусственном вскармливании. В первом случае управлять поступлением ДЦПНЖК в организм ребенка можно, обогащая диету матери блюдами из рыбы и море-

⁴ Режим доступа: <http://www.pfrf.ru>.

⁵ Там же.

⁶ Режим доступа: <http://www.fbmse.ru>.

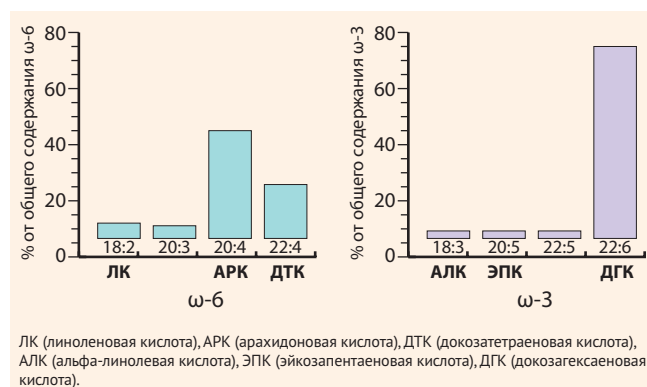
продуктов, во втором – заменив обычные смеси для искусственного вскармливания смесями, обогащенными ДЦПНЖК. Исследование 12 тыс. беременных в Дании показало, что низкие концентрации омега-3 в плазме крови были связаны с более низким весом новорожденных (соотношение шансов 1 : 4) [4]. Норвежское исследование 341 новорожденного показало, что новорожденные с более высокими уровнями ДГК в плазме пуповины имели более длительные сроки гестации, чем новорожденные с низкими концентрациями [5].

М. Makrides и R.A. Gibson в 2007 г. показали, что использование в питании беременных женщин пищевых добавок, содержащих ДЦПНЖК, впоследствии сопровождалось улучшением ряда неврологических функций и показателей психомоторного развития у детей [6]. В этой связи вопрос о введении ДЦПНЖК с нейромодулирующей целью в заменители грудного молока для недоношенных детей, у которых практически в 100% случаев отмечаются признаки перинатального поражения нервной системы, в настоящее время решен положительно, хотя продолжает обсуждаться необходимость аналогичного шага применительно к смесям для доношенных детей.

У детей, получавших материнское молоко, содержащее более высокий уровень омега-3 ПНЖК, реже отмечались отрицательные аффективные состояния, связанные с риском психических расстройств в старшем возрасте [2, 7]. Тем не менее как в России, так и за рубежом значительная часть населения потребляет диету с низким содержанием наиболее важных ПНЖК: докозагексаеновой кислоты (ДГК) и эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК). Для детей старшего возраста и взрослых основными пищевыми источниками омега-3 ПНЖК являются льняное масло и жир холодноводных рыб, а культура потребления этих продуктов, тем более в детском возрасте, в большинстве стран отсутствует. Проведенные Институтом питания (Россия) популяционные исследования свидетельствуют о недостаточном потреблении продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты (рис. 3) [8].

● **Рисунок 3.** Относительные содержания омега-6 и омега-3 ПНЖК в мозге человека

● **Figure 3.** Relative omega-6 and omega-3 PUFAs content in the human brain



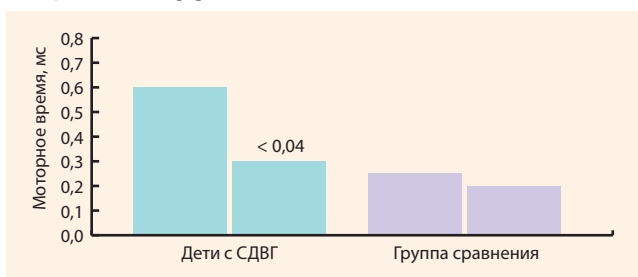
Омега-3 ПНЖК может улучшать поведение детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Последний вопрос особенно важен, т. к. популяция детей с этими поведенческими расстройствами постоянно увеличивается несмотря на то, что данная патология не является инвалидизирующей – она существенно снижает способность ребенка к обучению в коллективе [9].

Дефицит омега-3 ПНЖК имеет существенное значение для повышенного риска СДВГ. Имеющиеся данные показывают, что дополнение диеты омега-3 ПНЖК способствует компенсации поведенческих проблем и трудностей обучения пациентов с СДВГ [10–12]. Существование взаимосвязи дефицита омега-3 ПНЖК и риска СДВГ подтверждается клиническими и экспериментальными данными.

Перспективы использования препаратов омега-3 ПНЖК в профилактике когнитивных нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности продемонстрировали отечественные авторы в 2000 г. (рис. 4) [2].

● **Рисунок 4.** Улучшение зрительно-моторной координации на фоне приема омега-3 ПНЖК [2]

● **Figure 4.** Improvement of visual motor skills while using omega-3 PUFAs [2]



С этой целью разработана биологически активная добавка к пище – рыбий жир Меллер (Норвегия), которая представляет собой комбинацию омега-3 ПНЖК и витаминов (А, Е и D), усиливающих положительные эффекты омега-3 ПНЖК. Витамин D необходим для укрепления иммунитета и здорового развития костной и мышечной системы, витамины А и Е повышают сопротивляемость инфекциям, улучшают состояние кожи, зрения и способствуют усвоению друг друга. Рыбий жир Меллер (5 мл) содержит омега-3 ПНЖК (ДГК – 600 мг и ЭПК – 400 мг), витамин D – 10 мкг (400 МЕ), витамин А – 250 мкг, витамин Е – 3 мг.

Рыбий жир Меллер можно принимать детям в возрасте от 4 лет и старше в качестве дополнительного источника омега-3 ПНЖК и витаминов, необходимых для растущего организма. Для производства Рыбьего жира Меллер используется печень дикой арктической трески из Норвегии. Этот регион известен своими чистыми холодными водами с минимальным уровнем загрязнения и большим количеством планктона. Современные технологии производства и очистки обеспечивают высокое качество продукта. Приятный вкус

и отсутствие рыбного запаха делают его легкоприменимым у детей.

Большинство современных специалистов приходят к выводу, что вопрос об оптимальном содержании добавок микроэлементов и их долгосрочном влиянии на развитие нервной системы ребенка нуждается в дальнейшем изучении. Очевидно, что будущие исследования должны учитывать генетическую гетерогенность при оценке влияния питания на заболеваемость, а также национальные особенности питания [13, 14].

Сегодня известно, что статус полиненасыщенных жирных кислот связан с ожирением, метаболическими заболеваниями, сердечно-сосудистыми и иммунными функциями, развитием нейронов и нервно-психическими расстройствами, включая депрессию и риск самоубийства. В последние годы доказано, что полиненасыщенные жирные кислоты оказывают свое действие, в частности через эпигенетические механизмы. С этой целью был создан крупный международный европейский проект NUTRIMENTHE по изучению связи между питанием, познанием и поведением детей [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диетические факторы в популяции, безусловно, влияют на профиль психоневрологической заболеваемости детей, в т. ч. инвалидизирующими заболеваниями и заболеваниями, приводящими к нарушениям обучения и социализации. Многочисленные исследования подтвердили факт существования взаимосвязи между

дефицитом омега-3 ПНЖК, неврологическим дефицитом и снижением интеллектуальных способностей ребенка.

Коррекция нутритивного статуса детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин препаратами омега-3 полиненасыщенных жирных кислот дает возможность скорректировать отклонения в развитии мозга плода и ребенка. Целесообразно использование препаратов омега-3 ПНЖК в профилактике когнитивных нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и в комплексе лечения детей с нарушениями поведения [15, 16].

Испанские исследователи, опубликовавшие в 2019 г. работу о лечении детей с нарушениями внимания и поведения препаратами длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, подчеркнули необходимость привлечения внимания общественности и обучения родителей и детей здоровым пищевым привычкам. Учитывая, что потребление рыбы является основным источником диетических омега-3 ПНЖК [14], мероприятия, способствующие потреблению рыбы в сбалансированном рационе, а также другие позитивные пищевые модели поведения настоятельно оправданны в будущем.

В масштабах здравоохранения страны наиболее перспективно сочетание приема препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот с расширением рациона детей и женщин детородного возраста в отечественной популяции в целом.



Поступила / Received 01.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2020

Принята в печать / Accepted 17.10.2020

Список литературы

- Николаева С.В., Усенко Д.В., Шушакова Е.К., Савватеева О.А., Горелов А.В. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для детей. *РМЖ*. 2020;(2):28–32. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Znachenie_omega-3_polinenasyshennyh_ghirnyh_kislot_dlya_detey.
- Кузнецова Л.М., Балканская С.В., Увакина Е.В. Место микронутриентов и полиненасыщенных жирных кислот в профилактике когнитивных нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. М.; 2010.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т., Баранов А.А., Прилепская В.Н., Тетруашвили Н.К., Уварова Е.В. *Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии*. М.; 2009. 64 с.
- Van Eijsden M., Hornstra G., van der Wal M.F., Vrijkotte T.G., Bonsel G.J. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):887–895. doi: 10.1093/ajcn/87.4.887.
- Helland I.B., Saugstad O.D., Smith L., Saarem K., Solvoll K., Ganes T., Drevon C.A. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics*. 2001;108(5):E82. doi: 10.1542/peds.108.5.e82.
- Makrides M., Gibson R.A., McPhee A.J., Collins C.T., Davis P.G., Doyle L.W. et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(2):175–182. doi: 10.1001/jama.2008.945.
- Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Современные представления о влиянии длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие нервной системы у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):55–63. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1263.
- Беляев Е.Н., Чибуров В.И., Иванов А.А., Платонова А.Г., Маркелова С.В. Характеристика фактического питания и здоровья детей в регионах Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2000;69(6):3–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38242883>.
- Innis S.M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr*. 2007;137(4):855–859. doi: 10.1093/jn/137.4.855.
- Kirby A., Woodward A., Jackson S., Wang Y., Crawford M.A. A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8–10 years from a mainstream school population. *Res Dev Disabil*. 2010;31(3):718–730. doi: 10.1016/j.ridd.2010.01.014.
- Rader R., McCauley L., Callen E.C. Current strategies in the diagnosis and treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Fam Physician*. 2009;79(8):657–665. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19405409>.
- Spahis S., Vanasse M., Belanger S.A., Ghadirian P., Grenier E., Levy E. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(1–2):47–53. doi: 10.1016/j.plefa.2008.07.005.
- Kumar A., Butt N.A., Levenson A.S. Chapter 39 – Natural Epigenetic-Modifying Molecules in Medical Therapy. In: Tollefsbol T.O. (ed.) *Medical Epigenetics*. 2016. Pp. 747–798. doi: 10.1016/B978-0-12-803239-8.00039-9.
- Fuentes-Albero M., Martínez-Martínez M.I., Cauli O. Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Intake in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Brain Sci*. 2019;9(5):120. doi: 10.3390/brainsci9050120.
- Anjos T., Altmäe S., Emmett P., Tiemeier H., Closa-Monasterolo R., Luque V. et al. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr*. 2013;52(8):1825–1842. doi: 10.1007/s00394-013-0560-4.
- Meyer B.J., Mann N.J., Lewis J.L., Milligan G.C., Sinclair A.J., Howe P.R. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids*. 2003;38(4):391–398. doi: 10.1007/s11745-003-1074-0.

1. Nikolaieva S.V., Usenko D.V., Shushakova E.K., Savvateieva O.A., Gorelov A.V. Omega-3 polyunsaturated fatty acids value for children. *RMZh = RMJ*. 2020;(2):28–32. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Znachenie_omega-3_polinenasyschennyh_ghirnyh_kislot_dlya_detey.
2. Kuzenkova L.M., Balkanskaya S.V., Uvakina E.V. *The role of micronutrients and polyunsaturated fatty acids in preventing cognitive impairment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Moscow; 2010. (In Russ.)
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Sukhikh G.T., Baranov A.A., Prilepskaya V.N., Tetrushvili N.K., Uvarova E.V. *Roles of various forms of omega-3 PUFAs in obstetrics and neonatology*. Moscow; 2009. 64 p. (In Russ.)
4. Van Eijsden M., Hornstra G., van der Wal M.F., Vrijkotte T.G., Bonsel G.J. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):887–895. doi: 10.1093/ajcn/87.4.887.
5. Helland I.B., Saugstad O.D., Smith L., Saarem K., Solvoll K., Ganes T., Drevon C.A. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics*. 2001;108(5):E82. doi: 10.1542/peds.108.5.e82.
6. Makrides M., Gibson R.A., McPhee A.J., Collins C.T., Davis P.G., Doyle L.W. et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(2):175–182. doi: 10.1001/jama.2008.945.
7. Makarova S.G., Vishneva E.A. Modern views on the impact of long-chain polyunsaturated fatty acids on the development of the child's nervous system. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics*. 2015;14(1):55–63. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i1.1263.
8. Belyaev E.N., Chiburaev V.I., Ivanov A.A., Platonova A.G., Markelova S.V. Characteristics of actual nutrition and health of children in the regions of the Russian Federation. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2000;69(6):3–7. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38242883>.
9. Innis S.M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr*. 2007;137(4):855–859. doi: 10.1093/jn/137.4.855.
10. Kirby A., Woodward A., Jackson S., Wang Y., Crawford M.A. A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8–10 years from a mainstream school population. *Res Dev Disabil*. 2010;31(3):718–730. doi: 10.1016/j.ridd.2010.01.014.
11. Rader R., McCauley L., Callen E.C. Current strategies in the diagnosis and treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Fam Physician*. 2009;79(8):657–665. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19405409>.
12. Spahis S., Vanasse M., Belanger S.A., Ghadirian P., Grenier E., Levy E. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(1–2):47–53. doi: 10.1016/j.plefa.2008.07.005.
13. Kumar A., Butt N.A., Levenson A.S. Chapter 39 – Natural Epigenetic-Modifying Molecules in Medical Therapy. In: Tollesbol T.O. (ed.) *Medical Epigenetics*. 2016, pp. 747–798. doi: 10.1016/B978-0-12-803239-8.00039-9.
14. Fuentes-Albero M., Martinez-Martinez M.I., Cauli O. Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Intake in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Brain Sci*. 2019;9(5):120. doi: 10.3390/brainsci9050120.
15. Anjos T., Altmäe S., Emmett P., Tiemeier H., Closa-Monasterolo R., Luque V. et al. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr*. 2013;52(8):1825–1842. doi: 10.1007/s00394-013-0560-4.
16. Meyer B.J., Mann N.J., Lewis J.L., Milligan G.C., Sinclair A.J., Howe P.R. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids*. 2003;38(4):391–398. doi: 10.1007/s11745-003-1074-0.

Информация об авторах:

Быкова Ольга Владимировна, д.м.н., детский невролог, заведующая научно-исследовательским отделом, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74; профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста, факультет непрерывного медицинского образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3; e-mail: avt496709@yandex.ru

Климов Юрий Андреевич, к.м.н., заместитель директора, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74; e-mail: detb18@mail.ru

Тихонов Сергей Владимирович, к.б.н., старший научный сотрудник, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74; e-mail: info@npcdp.ru

Дарина Светлана Станиславовна, врач-невролог, заведующая психоневрологическим отделением №1, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74; e-mail: info@npcdp.ru

Information about the authors:

Olga V. Bykova, Dr. of Sci. (Med.), Pediatric neurologist, Head of the research Department, State Budgetary Healthcare Institution "Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology" Moscow Healthcare Department; 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia; Professor of the Department of pediatric neurology, physical and rehabilitative medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: avt496709@yandex.ru

Yuriy A. Klimov, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director, State Budgetary Healthcare Institution "Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology" Moscow Healthcare Department; 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia; e-mail: detb18@mail.ru

Sergey V. Tikhonov, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, State Budgetary Healthcare Institution "Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology" Moscow Healthcare Department; 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia; e-mail: info@npcdp.ru

Svetlana S. Darina, Neurologist, Head of the Psychoneurological Department No. 1, State Budgetary Healthcare Institution "Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology" Moscow Healthcare Department; 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia; e-mail: info@npcdp.ru

Вклад профессора Н.П. Гундобина в клиническую, научную и социальную педиатрию (к 160-летию со дня рождения)

Д.Ю. Овсянников^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4961-384X, e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

М.А. Карпенко¹, ORCID: 0000-0001-7937-722X, e-mail: karpenko.ma@mail.ru

Е.Ю. Брыксина², e-mail: ey.bryksina81@list.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29

В статье приведены сведения о жизни и профессиональной деятельности одного из основоположников российской педиатрии, возрастной морфологии и биохимии, школьной гигиены – профессора Н.П. Гундобина, его вкладе в клиническую, научную и социальную педиатрию. Представлены воззрения Н.П. Гундобина на обследование и лечение ребенка, закономерности роста и развития детей и их значение, профилактику заболеваний.

Professor N.P. Gundobin's contribution to clinical, scientific and social pediatrics (on the 160th anniversary of his birth)

Dmitriy Yu. Ovsyannikov^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4961-384X, e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Maxim A. Karpenko¹, ORCID: 0000-0001-7937-722X, e-mail: karpenko.ma@mail.ru

Evgeniya Yu. Bryksina², e-mail: ey.bryksina81@list.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

The article contains information about life and professional activity of one of the founders of Russian pediatrics, age-dependent morphology and biochemistry, school hygiene – Professor N.P. Gundobin, his contribution to clinical, scientific and social pediatrics. N.P. Gundobin's views on child examination and treatment, regularities of growth and development of children and their significance, prevention of diseases are presented.

Истинная наука состоит в непрерывной работе и постоянном движении человеческой мысли в направлении, намеченном предварительными исследованиями.

Н.П. Гундобин, «Идеалы современной медицины» (1899 г.)

Николай Петрович Гундобин родился 30 ноября 1860 г. в старинном русском городе Шувее (ныне Ивановская область) в купеческой семье [1]. Его отец – Петр Ильич Гундобин занимался русскими древностями и составил замечательную коллекцию, был членом-корреспондентом Императорского русского археологического общества, членом Русского географического общества и автором значительного количества статей по истории, этнографии, нумизматике, археологии, активно занимался исследованиями, что, по-видимому, повлияло на последующий интерес и приверженность сына к самостоятельной научно-исследовательской работе [2]. Когда Н.П. Гундобину было 11 лет, отец умер от тифа. Достигнув 14 лет, в 1874 г. Н.П. Гундобин поступил во 2-ю Санкт-Петербургскую гимназию, которую окончил с золотой медалью. Уже в гимназии у Н.П. Гундобина появился интерес к естественным наукам, и в 1880 г. он становится студентом медицинского факультета Императорского Московского университета. В начале 80-х гг. XIX в. медицинский факультет обладал прекрасным составом профессуры, особенно клинических кафедр. Терапевтическими

клиниками руководили такие выдающиеся клиницисты, как профессора Г.А. Захарьин и А.А. Остроумов, хирургической клиникой руководил профессор Н.В. Склифосовский, курс детских болезней читал профессор Н.А. Тольский, в клинике которого Н.П. Гундобин по окончании обучения работал ординатором в течение 3 лет. С первых дней ординатуры Н.П. Гундобин приступил к научно-исследовательской работе и под руководством профессора Н.А. Тольского опубликовал несколько клинических работ («Место сердечного толчка у детей», «Блуждающая печень и подвижная селезенка», «О промываниях желудка в терапии грудных детей» и др.). О качестве первых научных трудов Н.П. Гундобина может свидетельствовать тот факт, что Н.Ф. Филатов уже в первом издании «Семиотики и диагностики детских болезней» (1890 г.) дважды ссылается на работы Н.П. Гундобина. По завершении ординатуры в 1889 г. Н.П. Гундобин переезжает в Санкт-Петербург и начинает работать в должности врача при Министерстве иностранных дел и одновременно в Александровской барачной больнице как клиницист и патологоанатом, параллельно под руководством приват-доцента по патологической анатомии Императорской военно-медицинской академии (ИВМА) Н.В. Ускова он приступает к работе над докторской диссертацией «Строение кишечника у детей», которую успешно защищает в 1891 г. После защиты диссертации Н.П. Гундобин продолжил активно заниматься исследова-

тельской работой. Под руководством Н.В. Ускова он издает в 1892 г. работу «О морфологии и патологии крови детей», в которой впервые были описаны особенности гемограммы у детей в зависимости от возраста (впервые в мире установлено, что для детей грудного и раннего возраста характерен лимфоцитоз), физиологических и патологических состояний.

Спустя год после защиты докторской диссертации, в 1892 г., на конференции ИВМА Н.П. Гундобин был единогласно избран в приват-доценты по кафедре детских болезней, а в 1897 г. утвержден экстраординарным профессором и приступил к исполнению обязанностей руководителя кафедры педиатрии. Н.П. Гундобин так сформулировал свои задачи: «три главные задачи, выполнение которых лежит на каждом профессоре: во-первых, деятельность чисто преподавательская; во-вторых, нравственное влияние на слушателей и, в-третьих, не только лечение больных, но и как в клинике, так и в лаборатории разработка научных вопросов, имеющих непосредственное отношение к данной специальности». По воспоминаниям Э.Э. Гортые, «Н.П. Гундобин сам много работал и умел заставлять работать и других; как прекрасный и талантливый руководитель, он живым интересом к делу, увлекаясь сам, увлекал и других; своим же приветливым характером он очаровывал всех, кто только имел возможность сблизиться с ним».

Уже будучи доцентом, Н.П. Гундобин формирует основные взгляды на задачи педиатрии, которые в дальнейшем определяют его научную деятельность. По его словам, «педиатр должен быть хорошо знаком с анатомией и физиологией растущего организма, но, к сожалению, это необходимое знакомство затрудняется неполнотой и несовершенством тех данных, которые существуют в означенных науках относительно детского организма» [1]. Данная проблема и стала концепцией развития научно-исследовательской работы кафедры детских болезней ИВХА, которую Н.П. Гундобин возглавлял в течение 11 лет (1897–1908 гг.). В 1896 г. из-под пера Н.П. Гундобина выходит капитальное руководство «Общая и частная терапия болезней детского возраста», переизданное в 1900 и 1907 гг. Уже в этом руководстве огромное внимание уделено возрастным анатомо-физиологическим особенностям всех систем органов детского организма в связи с вопросами диагностики и терапии. Помимо научной работы, Н.П. Гундобин продолжал работать в детской больнице св. Марии Магдалины и регулярно посещал лекции по патологической анатомии в Клиническом институте Великой княжны Елены Павловны. Своим примером Н.П. Гундобин подчеркивал важность для врача



Николай Петрович Гундобин

продолжать учиться и повышать свою квалификацию на протяжении всей жизни.

Особое внимание Н.П. Гундобин уделял общению с пациентом, он писал: «современная медицина в погоне за микроскопическими величинами – бактериями – упускает иногда из вида величину макроскопическую – больного» [3]. Несмотря на стремительное развитие лабораторной и инструментальной диагностики, он обращал внимание на важность проведения тщательного сбора анамнеза и объективного осмотра пациента: «Пренебрегать анамнезом или стеснять его ограниченным временем я считаю непозволительным. Время, потраченное на расспросы больного, не может считаться потерянными, даже при полной неудаче в ответах; в это время опытный врач незаметно изучает ребенка и мать... Признавая и высоко оцени-

вая всю пользу научного развития методики клинического исследования, я позволю себе заметить, что означенные методы при всем их совершенстве не должны и не могут освобождать врача от детального исследования больного, не должны переносить клинику в лабораторию... Только клиническое наблюдение у постели больного научит вас ставить диагноз и предсказание, научит назначать правильную терапию и оценить по достоинству как главные признаки болезни, так и особенности данного случая... Что касается диагноза в целом, то он ставится путем мышления индуктивного, и никогда не будет настоящим врачом тот, который подходит к кровати больного с готовым мнением или известным предубеждением. Путь индуктивный – единственный в клинике... Одно дело лечить болезнь и совершенно иное – лечить самого больного. А в последнем обстоятельстве и заключается вся обязанность врача и клинициста...» [4]. В этих словах можно видеть предпосылки для современной концепции персонифицированной (4П) медицины [5]; они созвучны также взглядам основоположника русской клинической медицины, выдающегося терапевта С.П. Боткина, который писал: «Индивидуализация каждого случая, основанная на осознании научных данных, и составляет задачу клинической медицины и вместе с тем самое твердое основание лечения, направленного не против болезни, а против страдания больного» [6]. Спустя столетие, в эпоху многообразия и доступности лабораторных и инструментальных методов исследования, когда очень часто не хватает времени для сбора анамнеза или анамнез собирается формально, по шаблону, с помощью автоматизированных компьютерных программ, эти слова Н.П. Гундобина звучат чрезвычайно актуально, ведь установление диагноза более чем на 70% определяется правильно собранным анамнезом.

Одним из первых Н.П. Гундобин поставил другую актуальную проблему – проблему полипрагмазии. «Из медицинских журналов легко убедиться, что врачи больше и охотнее применяют новые средства, чем разрабатывают клинические вопросы. Слишком быстрое увлечение первым успехом всякого врачебного средства и немедленное широкое рекламирование последнего легко может не только повредить самим врачам, но, что еще важнее, дискредитировать и самую науку. Здесь, в моей клинике, более 2 средств ни у одного больного вы не увидите. Клиническая терапия должна быть простой и то же время рациональной», – указывал он [4]. Действительно, порой обойтись двумя препаратами в лечении ребенка довольно сложно, однако стоит попробовать придерживаться принципа «рациональной простоты», не бояться лечения минимальным объемом лекарств с доказанной эффективностью, а не набором хорошо разрекламированных.

Уделяя большое внимание клинике и вопросам преподавания, Н.П. Гундобин не мыслил жизни кафедры без широко развернутой научной работы. За время руководства кафедрой детских болезней ИВМА в тяжелых условиях нехватки финансирования, сложностей с организацией клинической работы, недостатка коечного фонда под руководством Н.П. Гундобина было выполнено более 100 докторских диссертаций, результаты большинства из которых вошли в его фундаментальный труд «Особенности детского возраста: основные факты к изучению детских болезней», опубликованный в Санкт-Петербурге в 1906 г. Данная работа Н.П. Гундобина получила всемирную известность, книга сразу же вошла в золотой фонд русской и мировой педиатрии, была издана в Берлине на немецком языке в 1912 г. и являлась настольной не только для русских, но и для европейских педиатров на протяжении десятилетий, фундаментом предмета пропедевтики детских болезней, ибо в ней впервые в мире подробно описаны возрастные анатомо-физиологические особенности всех систем детского организма, включая период новорожденности, и их клиническое значение [7]. В предисловии книги автор так формулирует цель работы: «изучить рост всех органов у детей по возрастам, выявить микроскопические и химические особенности различных органов в детском возрасте и указать клиническое значение этих особенностей». Н.П. Гундобин подчеркивает: «весьма важно, чтобы все особенности детского возраста были изучены применительно к целям клинического исследова-

ния ребенка» [8]. Впервые в мировой науке Н.П. Гундобин, которого справедливо можно считать основоположником возрастной морфологии и биохимии, обосновал необходимость изучения биохимических и анатомо-физиологических особенностей детского организма на всех этапах его развития [9]. Он показал, что «анатомо-физиологический фундамент» должен стать исходным уровнем в клинической оценке патологии у детей, позволяя и правильно диагностировать, и лечить те или иные заболевания. Обобщая во введении монографии значение полученных им и его многочисленными учениками результатов, касающихся установленных закономерностей роста и развития детей («у детей рост органов не идет параллельно с их развитием»), периодизации детского возраста, Н.П. Гундобин пишет: «не только этиология некоторых хронических страданий взрослых, но и объяснение многих индивидуальных особенностей в течении у них болезней нередко остаются темными, благодаря лишь недостаточно-му знакомству врачей со специальностью детских болезней <...> Когда детский врач приступает к постели ребенка и желает изучить больного, а не ограничиться назначением лекарств, то он должен знать: 1) соответствует ли физическое развитие данного ребенка его возрасту; 2) в каком периоде роста находятся отдельные органы тела; 3) какую опасность представляет данная болезнь не только для жизни ребенка, но и для дальнейшего развития отдельных органов» [8]. Блестящее развитие идеи Н.П. Гундобина по возрастной анатомии получили в нашей стране в работах В.Г. Штефко [10, 11].

Следует отметить, что исследованиями, проведенными под руководством Н.П. Гундобина, было не только установлено огромное количество новых фактов, но и опровергнут ряд существовавших в педиатрии ошибочных положений, основанных на недостаточном количественно или методически неполноценном материале. Н.П. Гундобин огромное внимание при планировании исследования и интерпретации полученных данных уделял методологии. Можно восхищаться его проницательностью в оценке анализа обмена веществ у детей: «в первые дни жизни ребенка обмен веществ в его организме несовершенен и ...каждый новорожденный находится в интоксикации недоокисленными продуктами собственного обмена веществ» [8]. Это было написано за десятилетия до установления таких хорошо известных в настоящее время транзиторных особенностей обмена веществ у новорожденных, как активированный липолиз, ацидоз, активация перекисного окисления липидов [12].

Наряду с изучением особенностей детского возраста, весьма успешно под руководством Н.П. Гундобина разрабатывались вопросы социальной педиатрии, школьной гигиены, организации детского здравоохранения и ряд других. В частности, он совместно с Д.А. Соколовым впервые в мире разработал проект отделения (приюта) для выхаживания недоношенных детей. Н.П. Гундобин внес также существенный вклад в организацию и деятельность Союза борьбы с детской смертностью (1904–1917 гг.), в своем докладе в 1903 г. на петербургской выставке «Детский мир» Н.П. Гундобин привел впечатляющую статистику дет-



Работы Н.П. Гундобина

ской смертности в России, явившись идеологом данной частной общероссийской благотворительной организации. Целью Союза была провозглашена организация борьбы с детской смертностью и содействие общественным учреждениям и частным лицам в этой борьбе. Уставными задачами были ходатайство об открытии местных отделов по России; сбор статистических сведений о детской смертности и мерах борьбы с ней; распространение сведений о гигиене и способах борьбы с детской смертностью путем издания брошюр и сочинений, лекций, народных чтений, организации практических курсов, музеев, выставок; организация приютов для женщин до и после родов, яслей, амбулаторий и санаториев для хронически больных детей; помощь роженицам на дому; доставка доброкачественного молока новорожденным. По инициативе Н.П. Гундобина в Санкт-Петербургском отделе Союза были организованы бесплатная амбулатория для детей и молочная кухня [13]. Н.П. Гундобин также предполагал организовать при городской детской больнице курсы усовершенствования врачей по педиатрии, однако эти его планы не были реализованы из-за ранней кончины и, вероятно, недостатка финансирования. Н.П. Гундобин в 1904–1905 гг. был председателем Общества детских врачей Санкт-Петербурга, председателем отделения гигиены воспитания и образования, а также школьной гигиены Русского общества охраны народного здоровья (1900 г.), издал первую книгу по школьной гигиене для преподавателей начальных школ (1902 г.), а также пользовавшуюся широкой популярностью у матерей научно-популярную книгу «Воспитание и лечение ребенка до семилетнего возраста» (1907, 1909, 1913 гг.) [7]. Ему принадлежит приоритет в изучении психологии и темперамента грудных детей [14–16].

Aliis inserviendo consumor, что в переводе с латинского языка означает: «Светя другим – сгораю сам». 15 сентября 1908 г. Н.П. Гундобин скончался от гнойного перитонита в возрасте 47 лет в полном расцвете сил, в разгаре научной, практической и общественной деятельности. Н.П. Гундобин – потомственный дворянин в первом поколении, действительный статский советник, награжденный орденами Святого Станислава 2-й степени (1901 г.), Святой Анны 2-й степени (1903 г.), похоронен на Никольском кладбище Александро-Невской лавры рядом

с могилой своего предшественника по заведыванию кафедрой профессора Н.И. Быстрова.

Роль Н.П. Гундобина в развитии педиатрии исключительно велика. «Нам кажется не менее интересным взглянуть немного вперед, чем повторять то, что многократно писалось во всех странах», – указывал Н.П. Гундобин еще в годы приват-доцентуры, и, действительно, вся научная деятельность его и его сотрудников была в высшей степени оригинальна и инновационна [1]. Как писал в 1936 г. о Н.П. Гундобине академик М.С. Маслов: «Несмотря на уже значительное развитие клинической педиатрии как у нас, так и за границей, до него всегда чувствовалась шаткость и неустойчивость из-за отсутствия научного фундамента. Отдельные робкие попытки изучения анатомо-физиологических особенностей, в частности желудочно-кишечного тракта, конечно, были и раньше, но изучение всего детского организма в возрастном аспекте во всей полноте впервые представлено только Николаем Петровичем. С его именем данные русской педиатрии вошли в мировую научную сокровищницу и послужили и еще долго будут служить источником для понимания патологии и для развития новых работ в этом направлении» [17]. Действительно, на протяжении практически 20 лет после издания «Особенностей детского возраста» данная монография была практически единственным источником знаний в области возрастной анатомии [1]. В связи с этим вполне заслужено считать Н.В. Гундобина основоположником научной педиатрии. Вместе с тем все его работы, безусловно, носили ярко выраженную клиническую направленность, явились основанием для широкой общественной, просветительской деятельности. Как завещание звучат его слова из публичной лекции «О призрении и воспитании молодого поколения» (1901 г.), проникнутой болью о высокой младенческой смертности, состоянии физического и психического здоровья современных ему детей, недостаточности знаний о детской гигиене, их распространении и внедрении в Российской империи: «в наших детях будущность великой нации <...> не каждому дано совершить великое дело, но каждый может принести посильную пользу и облегчить страдания детей <...> В этой совокупной работе, в покровительстве и охранении нарождающегося поколения лежит одна из главных задач человеческой жизни» [18].



Список литературы

1. Вайль В.С. Один из основоположников научной педиатрии Н.П. Гундобин. Сталинабад; 1957. 128 с.
2. Сазонова Е.И., Смирнов Ю.М., Купряшина Т.Б. (ред.). Из истории рода муромских купцов Гундобиных. Сообщения Муромского музея – 2012: Материалы отечественной конференции МИХМ. Владимир; 2014:40–75.
3. Гундобин Н.П. Значение медицины в деле воспитания. Журнал общества охранения народного здоровья. 1897;2:73–91.
4. Гундобин Н.П. Клиническое исследование и лечение больного ребенка. Мед. журн. Окс. 1901;1:3–17.
5. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med.* 2013;10(6):565–576.
6. Менье Л. История медицины. С приложением очерка истории русской медицины. Пер. с фр. 2-е изд. М.: Ленанд; 2017. 328 с.
7. Шабалов Н.П. Николай Петрович Гундобин – один из основоположников российской научной и клинической педиатрии: к 110-летию со дня смерти. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018;(2):109–112.
8. Гундобин Н.П. Особенности детского возраста: основные факты к изучению детских болезней. *Практическая медицина*. 1906;12:480.
9. Свистунов Н.И. Николай Петрович Гундобин – основоположник возрастной анатомии. *Педиатрия*. 1990;11:104–107.
10. Серов В.В. Владимир Германович Штефко – биолог, анатом, антрополог и патолог (к 100-летию со дня рождения). *Архив патологии*. 1995;1:76–78.
11. Кузин В.В., Никитюк Б.А. Интегративная биосоциальная антропология. М.: ФОН; 1996. 220 с.
12. Шабалов Н.П. Перинатальный опыт адаптации к внеутробной жизни. Актовая речь (Санкт-Петербург, 10 января 2019 г.). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):9–21.
13. Макаревский М.И. На борьбу с детской смертностью: Учреждение «Союза для борьбы с детской смертностью в России» – 12 декабря 1904 г. СПб.; 1905.
14. Гундобин Н.П. Душевная жизнь грудного ребенка. *Фельдшер*. 1894;(20):537–551.
15. Гундобин Н.П. Характер и темперамент ребенка. *Фельдшер*. 1897;(9):257–262.
16. Гундобин Н.П. Характер и темперамент ребенка. *Фельдшер*. 1897;(10):295–301.
17. Маслов М.С. К 75-летию со дня рождения Н.П. Гундобина. *Вопросы педиатрии*. 1936;VIII(3):133–137.
18. Гундобин Н.П. О призрении и воспитании молодого поколения. СПб.: Народная польза; 1901. 31 с.

Хирург и архиерей, святитель Лука (Войно-Ясенецкий). О жизни в служении

А.А. Косарева (инокия Ангелина), e-mail: anastasia.kosareva@mail.ru

Социально-реабилитационный центр для несовершеннолетних «Ясная Поляна»; 431101, Россия, Тульская обл., с. Ясная Поляна
Свято-Варсонофиевский женский монастырь; 431121, Россия, Тульская обл., с. Покровские Селищи

Жизнь православных святых – всегда подвиг. Будь то труды и молитва в обители – преподобничество, распространение и защита веры – исповедничество или же принятие смерти за имя Христа – мученичество. Святый Лука (Войно-Ясенецкий), архиепископ и хирург, однажды выбрав путь служения, всю жизнь посвятил простому народу. Как искусный врач, исцеляя телесные болезни, и как архиерей, духовно наставляя в вере. Оставив после себя богатое научное и богословское наследие, он, прославленный в лике святых православной церковью, до наших дней пользуется народным почитанием как целитель.

Surgeon and bishop, Saint Luke (Voino-Yasenetsky). Life in ministry

A.A. Kosareva (nun Angelina), e-mail: anastasia.kosareva@mail.ru

Yasnaya Polyana Social Rehabilitation Center for Children and Teens; Yasnaya Polyana village, Tula Oblast, 431101, Russia
St Barsanofievsky Convent; Pokrovskiy Selishchi village, Tula Oblast, 431121, Russia

The life of Orthodox saints has always been a feat. Whether this be labour and prayers in the monastery – veneration, propagation and protecting the faith – confession or meeting death for the name of Christ – martyrdom. Saint Luke (Voino-Yasenetsky), archbishop and surgeon, devoted his whole life to the common people, once choosing the path of ministry. He healed physical maladies as a skilled physician and spiritually instructed beginners in faith as a bishop. Saint Luke, glorified amongst the Saints by the Orthodox Church, has left behind a rich scientific and theological heritage and enjoys popular veneration as a healer to this day.

Человек имеет влечение познавать Бога и приближаться к нему, развивая в себе божественное начало. Это и есть любовь. Она выражается в любви к ближним как влечение к божественному началу. В стремлении к совершенству, к бессмертию, в любви к знаниям как стремлении к истине, которая божественна. В любви к художественному творчеству, которая имеет цель воплотить идею красоты. Так же стремление к тому, чтобы добро осуществлялось в нашей жизни, – это любовь к Богу как первоисточнику всякого добра [1].

А. Беляев

ДЕТСТВО И ВЫБОР ПУТИ

Святитель Лука, в миру – Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий родился 27 апреля 1877 г. в семье керченского провизора и потомственного дворянина Феликса Станиславовича и Марии Дмитриевны (в девичестве – Кудрина). Отец его был набожным католиком, а мать – православной христианкой. В семье, где воспитывались пять детей, царила атмосфера любви и послушания. «Отец был человеком удивительно чистой души, ни в ком не видел ничего дурного, всем доверял...» [2]. Именно религиозность отца, по словам святителя, послужила ему примером.

Мальчик Валентин рос активным, любознательным ребенком. К шести годам он уже знал грамоту, основы арифметики и увлеченно рисовал. Когда в 1889 г. семья

Войно-Ясенецких переехала в Киев, Валентин, обучаясь в гимназии, поступил в рисовальную школу. Работы юного дарования неоднократно выставлялись. Точность и мастерство художника отразились во многочисленных анатомических зарисовках, сделанных для научной работы хирурга В.Ф. Войно-Ясенецкого много лет спустя.

Размышляя о выборе дальнейшего жизненного пути, Валентин рассматривал два варианта: стать художником или врачом. Уже сдав первые экзамены в Академию художеств в Петербурге, он передумал и решил посвятить свои силы медицине. «Это соответствовало моим стремлениям быть полезным для крестьян, – писал он, – но поперек дороги стояло мое почти физическое отвращение к естественным наукам. Я все-таки преодолел это отвращение и поступил на медицинский факультет Киевского университета» [2]. Там Валентин учился на отлично по всем предметам и неожиданно для себя заинтересовался анатомией. На третьем курсе он страстно увлекся изучением операций на трупах. Умение искусно рисовать и любовь к форме перешли в тонкую художественную работу при анатомической препаровке. «Из неудавшегося художника я стал художником в анатомии и хирургии», – писал святитель в автобиографии [2].

Университет Валентин окончил в 1903 г. Перед ним открывалась научная карьера. Но он, к удивлению сокурсников, объявил, что желает стать земским врачом. «Я был обижен тем, что они меня совсем не понимают, ибо я изучал медицину с исключительной целью быть всю жизнь деревенским, мужицким врачом, помогать бедным людям» [2].

ВРАЧЕБНОЕ СЛУЖЕНИЕ. ЗЕМСКАЯ МЕДИЦИНА

В начале русско-японской войны Валентин Феликсович отправился на Дальний Восток с отрядом Красного Креста. Там он возглавил отделение хирургии при читинском госпитале. На этой должности В.Ф. Войно-Ясенецкий приобрел колоссальный врачебный опыт. Здесь же он познакомился с сестрой милосердия Анной Васильевной Ланской, которая стала его женой и матерью четверых детей.

После войны Валентин Феликсович осуществил свое давнее желание стать земским врачом. В период с 1905 по 1917 г. он трудится в городских и сельских лечебницах Симбирской губернии, Курской, Саратовской, на территории Украины, в Переславле-Залесском, Ташкенте [3].

Кроме чисто врачебной работы, земскому врачу приходилось заниматься организацией здравоохранения в земстве, планировать осмотр детей в школах, проводить профилактические прививки, организовывать детские сады и дома престарелых.

На заседании Санитарного совета Фатежского уезда, согласно документам, молодой хирург В.Ф. Войно-Ясенецкий доложил о распространении на участке «ифлюэнцы, тифозных заболеваний и кори», ходатайствовал о выписке врача-эпидемиолога из города и получил задание обустроить ясли на своем участке [3, 4]. Это опровергает мнение советских историков о том, что ясли и детские сады были учреждены Советской властью. На самом деле это была инициатива земских врачей, и первые ясли появились в России уже в конце XIX в.

Вот еще интересный пример работы Санитарного совета тех лет: «На совете был заслушан доклад врача Акиншина об устройстве бань при участках. Принято следующее решение: «за банями Совет признал только культурно-гигиеническое значение, как лечебное средство с банями могут конкурировать другие более дешевые способы. Совет находит, что есть гораздо более назревшие потребности в медицине уезда... такие как устройство и оборудование участков, устройство заразных и родильных барачков, призрение немогущих трудиться» [3, 4].

Фактически с фронта молодой хирург попал в схожие условия работы в тылу: срочные операции без отдыха, без выходных. Это легко представить, ведь состав персонала земской больницы выглядел так: первый номер – заведующий больницей, он же главный хирург, терапевт и педиатр; второй номер – фельдшер; третий – акушерка, она же заведующая аптекой и старшая сестра, она же заведовала амбулаторией и приемным отделением. Отсутствие квалифицированных кадров среднего звена было общей проблемой всех земских больниц. При сложных случаях непрофессиональный эфирный наркоз часто приводил к



Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий

смерти пациента. Уже на этом этапе у В.Ф. Войно-Ясенецкого возникает мысль о необходимости замены наркоза местной анестезией. Эта идея вылилась в самую главную работу всей его жизни. «У меня возник живой интерес к регионарной анестезии, я поставил себе задачей заняться разработкой новых методов ее», – написал он в автобиографии [2].

Не слишком большие перемены произошли в распорядке дня Валентина Феликсовича и после женитьбы, что вызывало недовольство и ревность молодой супруги. «В 1907 г. в Любаже родился мой первенец – Миша. А в следующем, 1908 г., родилась моя дочь Елена. Должность акушерки мне пришлось исполнять самому» [2]. В это же время из-под пера одаренного хирурга выходят две первые научные

статьи, и мир узнает о способе анестезии седалищного нерва, которую считал невозможной профессор Браун, один из лучших в мире специалистов. В 1908 г. В.Ф. Войно-Ясенецкий поступает экстерном в клинику профессора Дьяконова, в Москву. Здесь он активно работает над докторской диссертацией во время ежегодных отпусков.



1910 г. Медперсонал Переславль-Залесской земской больницы (второй ряд справа третий – хирург В.Ф. Войно-Ясенецкий)

Вот что пишет Валентин своей супруге: «Из Москвы не хочу уезжать, прежде чем не возьму от нее то, что нужно мне: знаний и умения научно работать. Я, по обыкновению, не знаю меры в работе и уже сильно переутомился. А работа предстоит большая: для диссертации нужно изучить французский язык и прочитывать около пятисот работ на французском и немецком языках. Кроме того, много работать придется над докторскими экзаменами. Во всяком случае, стать доктором медицины нельзя раньше, чем к январю 1910 г., если все это время быть свободным от всяких других занятий. Зато потом будет мне широкая дорога...»¹.

¹ Ясенецкий-Войно В.Ф. Письмо из Москвы. 1908.

С 1909 по 1911 г. В.Ф. Войно-Ясенецкий трудится в Романовской уездной больнице Саратовской губернии. Легко представить работу врача, изучив данные годовых отчетов: «Больница на 16 коек. Пользовано в больнице – 437 человек, ежедневно занято 14,7 коек. Романовская волость обеспечена больничной помощью в размере 9,4%. Участок в два раза превышает требование нормы по площади и в три раза – по населению. Нагрузка на врача, соответственно, в три раза выше нормы. Амбулатория – 31 640 обращений в год. За час врач принимает 30–40 больных, только в 45 случаях из 100 можно поставить приблизительно точный диагноз. На долю одного врача нередко приходится принять до 200 человек. Помещение для приемов тесно и душно, в одной комнате принимают три врача, двое из них за одним столом. Тут же за ширмой – гинекологические исследования, рядом в перевязочной делают разрезы, прививки детям. О каком-либо выслушивании больного не может быть и речи» [3, 5].

Вот несколько историй болезни детей, описанных лично хирургом В.Ф. Войно-Ясенецким: «Дм. М., 11 лет. Недели две тому назад у мальчика внезапно сильно заболел живот; боли во всем животе, особенно в области пупка. Тогда же повысилась температура и начался понос. Слабило 10–15 раз в сутки, со слизью и тенезмами. Мочеиспускание было свободно. Понос продолжался дня 3–4, в последнее же время сменился запором, больной не мог сходить на горшок, хотя были позывы. Рвоты не было ни разу за время болезни. Прежде бывали только незначительные боли в животе. Мальчик слаб и худ, живот у него сильно выпячен ниже пупка в виде опухоли, болезненной при ощупывании. При исследовании через прямую кишку определяется эластическая, болезненная опухоль. Из заднего прохода по временам выделяется без тенезмов прозрачная слизь. Выше пупка живот мягок и безболезнен. Температура 37,8 гр., пульс 110. Операция под хлороформным наркозом. Небольшой разрез брюшной стенки на середине расстояния между пупком и лобком. Из брюшной полости полился в очень обильном количестве вонючий гной, помещавшийся между спаянными петлями тонких кишок в полости малого таза. Введен большой марлевый тампон и толстая дренажная трубка. Больной выздоровел безо всяких осложнений. Ко времени выписки рана вполне зажила» [3, 6].

«В другом случае мы сделали плевротомию с резекцией ребра трехлетнему ребенку с очень запущенной правосторонней полной эмпиемой. Операция была сделана под местной анестезией, и ребенок ее не заметил, сидя на стуле и кушая конфету. Сперва дело шло хорошо, но через 20 дней обнаружен гнойный плеврит на другой стороне. Сделан дренаж по Бюлау, сразу же вытекло 400 мл гноя, и в дальнейшем сифон действовал хорошо, но ребенок был уже очень слаб и через 2 дня умер» [3].

В 1916 г. Валентин Феликсович закончил писать и с успехом защитил докторскую диссертацию о регионарной анестезии. Тема оказалась настолько важной и актуальной, что один из оппонентов, профессор Мартынов, в восхищении сравнил ее с пением птицы [2]. А Варшавский университет почтил новоиспеченного профессора особой премией.

«Пришло мне на мысль, – пишет в те годы В.Ф. Войно-Ясенецкий, – изложить свой опыт в особой книге – «Очерки гнойной хирургии». Я составил план этой книги и написал предисловие к ней. И тогда, к моему удивлению, у меня появилась крайне странная, неотвязная мысль: когда эта книга будет написана, на ней будет стоять имя епископа» [2].

СЛУЖЕНИЕ В СВЯЩЕННОМ САНА. ХИРУРГ И АРХИЕРЕЙ

Человек целеустремленный, самоотверженный, глубоко религиозный, каким был Валентин Феликсович, не мог равнодушно наблюдать катастрофу имперской России. Когда начались гонения на верующих людей, разорение храмов, профессор воспринял это как личную трагедию. По благословению епископа Иннокентия (Пустынского), после смерти жены он принимает священнический сан в 1921 г. в Ташкенте, а позже и постриг в монашество с именем Лука. Конечно, он понимал, что выбранный путь – это исповедничество и часто мученичество за веру. Вся дальнейшая жизнь отца Валентина, а через два года и епископа Луки – это неустанный, непреклонный исповедание православной веры в атеистическом государстве своим церковным служением, врачебной деятельностью и личным подвигом.

Профессора-хирурга назначили священником ташкентского кафедрального собора. Отец Валентин ходил по городу в рясе с крестом и тем очень нервировал ташкентское начальство. С крестом на груди он читал лекции студентам, а в его операционной висела икона Божией Матери, которую не посмела снять местная власть. Отец Валентин не оставляет и живопись: пишет иконы для местных храмов и анатомические таблицы для университета. Городские власти долго просили уважаемого в городе главного врача бросить церковные дела, но профессор был непреклонен [2, 7]. Этим он укорачивал себе дорогу в тюрьму.

31 мая 1923 г. состоялось тайное посвящение главного врача в епископский сан. Только две праздничные службы епископ Лука успел отслужить в кафедральном соборе Ташкента. Арест последовал в воскресный вечер. Так положено было начало одиннадцати годам его тюрем и ссылки [2].

С 1923 по 1937 г. на епископа Луку было заведено шесть уголовных дел, он трижды побывал в ссылках. Несмотря на то что пришлось пережить множество арестов, пытки, издевательств, карцеры, владыка сохранил верность призванию и редкую чуткость души. В сибирской и архангельской ссылках профессор-архиерей широко оперирует по просьбе местных врачей и страдалцев, большую известность в народе приобрели ему глазные операции. «Особенно запомнился старик-тунгус, полуслепой от трахомы, которому я исправил заворот век пересадкой слизистой оболочки. Результат операции был так хорош, что он по-прежнему стреляет белок, попадая прямо в глаз» [2]. В сибирской ссылке, в г. Туруханске, епископа Луку так почитали простые люди, что возили его на санях, покрытых ковром, к церкви и обратно [2]. Местные жители, включая язычников-тунгусов, толпами стремились взять благословение у архиерея, что очень не нравилось уполномо-

моченному ГПУ. «Однажды случился пикантный инцидент. Уполномоченный по какому-то делу пришел ко мне в больницу. Во время моего разговора с ним отворилась дверь и в комнату вошла целая вереница тунгусов со сложенными руками для благословения. Я встал и всех благословил, а уполномоченный сделал вид, что не замечает этого» [2].

Великая Отечественная война застала святителя в третьей ссылке, в Красноярском крае. В первый месяц войны владыка отправляет телеграмму на имя М.И. Калинина: «...Являясь специалистом по гнойной хирургии, могу оказать помощь воинам в условиях фронта и тыла, там, где это будет мне доверено. Прошу ссылку мою прервать и направить в госпиталь. По окончании войны готов вернуться в ссылку» [8, 9].

Профессора назначают главным хирургам эвакуационного госпиталя 15–15. Еще два года после этого епископ-хирург продолжал оставаться ссылкой. Он обязан был два раза в неделю отмечаться в милиции, жил в сырой каморке дворника и не имел права питаться в больничной столовой. Но, не смотря на все это, владыка сохранил только «светлые и радостные» воспоминания. В письме сыну, епископ пишет, что «полюбил страдание, так удивительно очищающее душу» [2, 8].

С начала войны в госпиталях местного эвакуационного пункта №49, самого дальнего пункта транспортировки раненых, все 10 тыс. коек наполнялись непрерывно. Эвакуация в глубокий тыл определялась длительными сроками лечения, что было вызвано, как правило, осложнениями огнестрельных ранений. Нередко можно было наблюдать остеомиелиты костей, абсцессы мягких тканей и внутренних органов, гнойные артриты крупных суставов. Любое из осложнений могло привести к раневому истощению – сепсису, так как антибиотикотерапия еще не применялась. Остеомиелиты, кроме владыки Луки, оперировать никто не умел, он учил этому молодых коллег на операциях и на еженедельных лекциях [9].

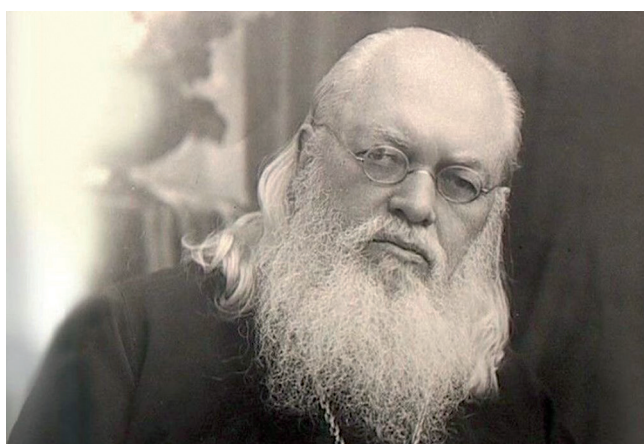
Хирурги госпиталя, ученики В.Ф. Войно-Ясенецкого, рассказывали, что профессор прививал своим помощникам «человеческую хирургию»: каждого раненого он помнил в лицо, знал фамилию, держал в памяти подробности операции. Проявления равнодушия к врачебному долгу возмущали его. Смерть своих пациентов владыка переживал очень тяжело, как личную трагедию, и до конца жизни молился за этих людей.

По инициативе В.Ф. Войно-Ясенецкого в госпитале №1515 были впервые созданы специализированные отделения для раненых в грудь, имевших осложнения в виде эмпиемы плевры. Нововведение позволило собирать в отделении профильных больных и в короткие сроки оказывать помощь. Еще одним нововведением главного хирурга был новый способ резекции коленного сустава, результаты которого выгодно отличались от результатов консервативного лечения, часто приводившего к ампутации. Новое оперативное вмешательство позволяло сохранить опорную функцию нижней конечности, что выгодно отличалось от протезирования тех лет.

Книга «Очерки гнойной хирургии» была впервые издана в 1934 г. и оказалась так необходимой хирургам военно-полевых госпиталей. Автор был удостоен Сталинской премии, которую ему вручили в 1946 г.

Весной 1943 г. владыку Луку назначают архиепископом Красноярским. «Священный Синод приравнял мое лечение раненых к доблестному архиерейскому служению и возвел в сан архиепископа»² [2]. С этого времени во вновь открытой небольшой церкви в пригороде по праздникам и воскресным дням владыка имел возможность совершать богослужения и проповедовать. «В служении Богу вся моя радость, вся моя жизнь, ибо глубока вера моя, – писал он сыну Михаилу, – однако врачебной и научной работы я не намерен оставлять»³ [2, 9].

С 1943 г. в «Журнале Московской Патриархии» епископ Лука публикует ряд статей, обличающих неслыханные злодеяния фашистских захватчиков. По силе воздействия на верующих эти статьи стоят в одном ряду с публицистикой Алексея Толстого, Михаила Шолохова, Ильи Эренбурга, Константина Симонова [10].



Архиепископ Лука (Войно-Ясенецкий)

ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ ЖИЗНИ. СИМФЕРОПОЛЬСКАЯ ЕПАРХИЯ

После окончания войны владыка Лука был направлен на Симферопольскую и Крымскую кафедру. В это время начала прогрессировать болезнь его глаз, а в 1957 г. он полностью ослеп. Однако, как вспоминают очевидцы, в этом состоянии святой не только не утратил бодрости духа, но и не потерял способности самостоятельно приходить в храм, прикладываться к святыням, совершать богослужение. Очень строг был архиерей к священникам, пренебрегающим своими обязанностями. Вот послание иереям епархии: «Много ли среди вас священников, которые подобны серьезным врачам? Знаете ли вы, как много труда и внимания уделяют тяжелым больным добрые и опытные врачи? Наша задача неизмеримо более важна. Ведь мы поставлены Богом на великое дело врачевания душ человеческих, на избавление от мучений вечных!..» [7].

Из доклада уполномоченного по делам религии Симферополя: «Епархиальным архиереем является архиепископ Лука Войно-Ясенецкий. Личные потребности скромные, не терпит каких-либо приношений. Сразу же по

² ГААРХ. Ф.Р. – 2647. Оп. 4. Д. 3. Л. 79–83.

³ Письмо Войно-Ясенецкого В.Ф. сыну Михаилу от 25.12.1942 г.



Икона святителя Луки

приезде в Крымскую епархию на первом совещании благочинных объявил последним и потребовал от них объявить на приходах, что он не принимает никаких приношений, и чтобы по приезде его куда-либо в приход не устраивали пышных встреч, а обставлялось все просто, скромно.

Не терпит среди духовенства в той или иной степени нарушителей канонических правил, принимает к таковым меры взысканий путем понижения в сане, перемещения, увольнения за штат и даже лишения сана»⁴ [11].

В разрушенном войной Крыму владыка стремился оказать помощь людям, как мог. В архиерейском доме кормили голодных, оказывали помощь материально. Владыка консультировал больных до последних лет жизни, и люди приходили к нему во множестве.

⁴ Из информационного доклада уполномоченного за 1-й квартал 1947 г. Уполномоченный Совета по делам Русской Православной Церкви при Совете Министров СССР по Крымской области Я. Жданов. ГААРК. Ф. Р-2647. Оп 1. Д. 6. Л 12–31.

11 июня 1961 г., в день всех святых в земле российской просиявших, Господь призвал святого архиепископа-хирурга в Свое Небесное Царство. Похоронили святителя на Симферопольском кладбище [10].

Из отчета компетентных органов о похоронах святителя, которые прошли 14 июня, известно, что автомашину с телом любимого архиерея сопровождали около 300 человек, кроме тех, кого в принудительном порядке погрузили в автобусы и отвезли к месту погребения. Власти всячески старались уменьшить общественный резонанс, выбрав маршрут следования процессии по окраинам города. Несмотря на это, «по пути следования на тротуарах останавливались люди. Особенно много ожидало людей на кладбище»⁵ [11]. Гроб владыки верующие сопровождали громким пением погребальных песнопений. «Никакие угрозы не помогли, пение продолжалось и по кладбищу»⁶ [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Богатое интеллектуальное наследие оставил после себя святитель. Это не только научные труды, но и богословские работы, среди которых «Наука и религия», «Дух, душа и тело», «О воспитании детей», «Евангельское злато», «Беседы в дни Великого поста и Страстной седмицы», «О семье и воспитании детей», «Пасха Господня», «Проповеди», «Толкование на молитву святого Ефрема Сирина», «Я полюбил страдание», «Принесем Тебе любовь нашу» [7, 9, 10, 12].

Имя архиепископа Луки, хирурга и архиерея, было широко известно в нашей стране и за ее пределами еще при жизни святого, а после канонизации в числе новомучеников и исповедников российских в 2000 г. святой получил всенародное почитание. В 2021 г. исполняется 60 лет со дня кончины святого. За эти годы в его честь построены десятки храмов и часовен по всему миру. Множество случаев чудесных исцелений безнадежно больных людей происходят и в наши дни. Они широко освещаются в средствах массовой информации⁷ [6–8, 13, 14]. С уверенностью можно сказать, что в России нет семьи, в которой не знали бы имя святителя Луки. И сейчас, после смерти, он продолжает свое служение, исцеляя болезни и открывая наши сердца для веры.

⁵ Докладная записка уполномоченного о кончине и похоронах архиепископа Луки, направленная председателю Совета по делам Русской Православной Церкви при Совете Министров СССР В.А. Куроедову и уполномоченному Совету по делам Русской Православной Церкви при Совете Министров СССР по Украинской ССР Г.П. Пинчуку. ГААРК. Оп 5. Д. 157. Л 1–2.

⁶ Там же.

⁷ Чудеса святителя Луки, архиепископа Симферопольского, целителя. Режим доступа: <http://www.opvsbpb.ru/society/news/237>.

Список литературы

- Беляев А. *Любовь Божественная*. Санкт-Петербург; 2006.
- Святитель Лука Крымский (Войно-Ясенецкий). *Я полюбил страдание. Автобиография*. М.; 2011.
- Лисичкин В.А. *Земский путь святителя Луки*. Краматорск, Тираж; 2009.
- Никольский Д.П. *Обзор деятельности губернских съездов земских врачей в России*. СПб.; 1982.
- Поповский М. *Жизнь и житие Войно-Ясенецкого, архиепископа и хирурга*. Париж; 1979.
- История болезни мальчика 2 лет. В. Любж. 1907.
- Марущак В. (протоиерей). *Святитель-хирург. Житие архиепископа Луки (Войно-Ясенецкого)*. М.: Даниловский благовестник; 2007. 412 с.
- Лисичкин В.А. *Лука, врач возлюбленный*. М.: Издательский Совет Русской Православной Церкви; 2009.
- Лисичкин В.А. *Военный путь святителя Луки (Войно-Ясенецкого)*. М.: Издательский Совет Русской Православной Церкви; 2011.
- Борзова О.А. (сост.), Патрица Л.Н., Щербак А.С. (ред.). *Святитель Лука (Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий) (1877–1961). Библиографический указатель*. Тамбов; 2017. 191 с.
- Доненко Н., прот. (сост.), Филимонов С.Б. *«Разработку Луки продолжаем...»*. Сборник документов. М.; 2011.
- Архиепископ Лука (Войно-Ясенецкий). *Дух, душа и тело*. Сыктывкар; 1993.
- Грекова Т. Два служения доктора Войно-Ясенецкого. *Наука и религия*. 1988;8.
- Лисичкин В.А. *Святой Лука*. Краснодар: Советская Кубань; 1998.

— ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО РЕБЕНКА —

Инструкция:
выберите один правильный ответ

- Абсолютное противопоказание к вскармливанию грудным молоком со стороны ребенка:
 - Гемолитическая болезнь новорожденных
 - Галактоземия
 - Внутрижелудочковое кровоизлияние
 - Недоношенность
 - Пороки челюстно-лицевой области
- Состояние, являющееся противопоказанием к кормлению грудью со стороны матери:
 - Острая респираторная вирусная инфекция
 - Гепатит А
 - Инсулинозависимый сахарный диабет
 - Аутоиммунный тиреоидит
 - Открытая форма туберкулеза
- Суточный объем питания для ребенка 1 мес. с весом 4000 г составляет:
 - 400 мл
 - 600 мл
 - 800 мл
 - 1000 мл
 - 1200 мл
- Суточный объем питания у ребенка второго полугодия не должен превышать:
 - 600 мл
 - 700 мл
 - 800 мл
 - 1000 мл
 - 1200 мл
- Оптимальное соотношение кальция и фосфора в питании ребенка первого полугодия жизни:
 - 3:1
 - 2:1
 - 1:1
 - 1:2
 - 1:3
- Смесь на основе козьего молока может быть рекомендована ребенку 1 года жизни для:
 - Профилактики аллергических заболеваний
 - Лечения аллергических заболеваний
 - Вскармливания здоровых младенцев
 - Коррекции лактазной недостаточности
 - Вскармливания маловесных младенцев
- Главным отличительным признаком адаптированных смесей для маловесных и недоношенных детей является:
 - Низкий уровень белка
 - Низкий уровень жира
 - Высокий уровень белка
 - Высокий уровень лактозы
 - Высокий уровень жира

- Компонент, который должен обязательно входить в состав смесей для вскармливания младенцев, больных муковисцидозом:
 - Олигосахариды
 - Среднецепочечные триглицериды
 - Карнитин
 - Нуклеотиды
 - Биотин
- Суточная потребность ребенка 1–3 лет в кальции составляет:
 - 200 мг
 - 400 мг
 - 600 мг
 - 800 мг
 - 1000 мг
- Искусственное вскармливание ребенка 1 мес. из группы риска по развитию пищевой аллергии должно осуществляться:
 - Смесью на основе белка коровьего молока
 - Безлактозной смесью
 - Кисломолочной смесью
 - Смесью на основе частично гидролизованного белка
 - Смесью на основе белка козьего молока
- Искусственное вскармливание ребенка 4 мес. с atopическим дерматитом целесообразно проводить:
 - Смесью на основе белка коровьего молока
 - Безлактозной смесью
 - Смесью на основе частично гидролизованного белка
 - Смесью на основе полностью гидролизованного белка
 - Смесью на основе белка козьего молока
- Наиболее сильным терапевтическим эффектом при наличии у ребенка аллергии к белкам коровьего молока обладает смесь на основе:
 - Частично гидролизованного белка
 - Белка козьего молока
 - Аминокислот
 - Соевого белка
 - Безлактозная смесь
- Глютеносодержащей крупой является:
 - Ячневая
 - Гречневая
 - Рисовая
 - Пшеничная
 - Кукурузная

Инструкция:
выберите правильный ответ по схеме:
А – если правильны ответы 1, 2, 3
Б – если правильны ответы 1, 3
В – если правильны ответы 2, 4
Г – если правильны ответы 4
Д – если правильны ответы 1, 2, 3, 4

- К пептидазам желудочно-кишечного тракта относятся:
 - Пепсин
 - Секретин
 - Трипсин
 - Холецистокинин

- К биологическим функциями желчи относятся:
 - Эмульгирование жиров
 - Стимуляция перистальтики кишечника
 - Активация панкреатической липазы
 - Гидролиз белка
- К продуктам гидролиза жира под воздействием панкреатической липазы относятся:
 - Моноглицериды
 - Триглицериды
 - Свободные жирные кислоты
 - Свободные желчные кислоты
- Физиологические особенности желудочно-кишечного тракта новорожденного, предрасполагающие к частым срыгиваниям:
 - Шарообразная форма желудка
 - Прямой угол Гиса между пищеводом и желудком
 - Высокий тонус привратника
 - Высокий тонус кардиального отдела пищевода
- Физиологические особенности недоношенного ребенка, предрасполагающие к развитию анемии:
 - Низкие запасы железа при рождении
 - Избыточное потребление железа представителями кишечной микрофлоры
 - Низкий уровень продукции эритропоэтина
 - Низкий уровень абсорбции железа в кишечнике
- Факторы, отрицательно влияющие на запасы железа в перинатальном периоде:
 - Задержка внутриутробного развития
 - Недоношенность
 - Многплодная беременность
 - Курение матери во время беременности
- Физиологические особенности недоношенного ребенка, предрасполагающие к развитию остеопении и рахита:
 - Низкие запасы кальция при рождении
 - Низкие способности к реабсорбции кальция и фосфора в почках
 - Низкий уровень абсорбции кальция в кишечнике
 - Высокая активность паратиреоидного гормона
- Отдаленные последствия неправильного вскармливания ребенка в раннем неонатальном периоде:
 - Артериальная гипертензия
 - Сахарный диабет II типа
 - Остеопороз
 - Ожирение
- Отдаленные последствия избыточного потребления белка ребенком в первые месяцы жизни:
 - Инсулинозависимый сахарный диабет
 - Диффузно-токсический зоб
 - Метаболический синдром
 - Синдром дефицита внимания

23. К последствиям длительного дефицита железа в раннем возрасте относятся:

1. Замедление темпов моторного развития
2. Задержка речевого развития
3. Поведенческие нарушения
4. Снижение физической активности

24. Основные отличия молозива от зрелого грудного молока:

1. Большая энергетическая ценность
2. Более высокое содержание жира
3. Сниженное содержание лактозы
4. Преобладание казеиновой белковой фракции

25. К бифидогенным факторам грудного молока относятся:

1. Альфа-лактальбумин
2. Нуклеотиды
3. Олигосахариды
4. Лактоза

26. Функциональные компоненты женского молока, способствующие постнатальному формированию ЦНС ребенка:

1. Полиненасыщенные жирные кислоты
2. Таурин
3. β -казеин
4. β -лактоза

27. К особенностям смесей «Комфорт» для вскармливания младенцев с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта относятся:

1. Сниженное количество лактозы
2. Наличие пребиотиков
3. Частичный гидролиз молочного белка
4. Глубокий гидролиз молочного белка

28. При наличии у ребенка аллергии к белку коровьего молока могут быть рекомендованы смеси на основе:

1. Глубокого гидролиза сывороточных белков
2. Глубокого гидролиза казеина
3. Аминокислот
4. Козьего молока

29. К принципам введения продуктов прикорма ребенку относятся:

1. Постепенное введение каждого нового продукта прикорма
2. Введение продуктов прикорма до кормления грудью
3. Начало введения продуктов прикорма в возрасте 4–6 мес.
4. Индивидуальный подбор первого прикорма ребенку

30. К последствиям позднего введения прикорма ребенку относятся:

1. Недостаточность питания
2. Анемия
3. Задержка формирования навыков жевания
4. Задержка речевого развития

31. В группу риска по развитию дефицита витаминов и микроэлементов входят дети и подростки:

1. В период наиболее интенсивного роста
2. Принимающие противосудорожные лекарственные препараты
3. Вегетарианцы
4. В период острых инфекционных заболеваний

32. Продукты, входящие в «большую восьмерку» аллергенов:

1. Морковь
2. Яйцо
3. Баранина
4. Пшеница

33. К диагностическим критериям лактазной недостаточности у ребенка относятся:

1. Повышение уровня экскретируемых с калом углеводов
2. Повышение водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой
3. Низкая активность фермента в биоптатах слизистой тонкой кишки
4. Низкий уровень pH кала

34. В основе патогенеза фенилкетонурии лежит нарушение:

1. Абсорбции фенилаланина в кишечнике
2. Транспорта фенилаланина через митохондриальные мембраны
3. Реабсорбции фенилаланина в почках
4. Окисления фенилаланина в тирозин

35. В основе диетотерапии при фенилкетонурии лежит:

1. Исключение фенилаланина из питания
2. Снижение уровня белка в рационе
3. Ограничение поступления тирозина до минимальной суточной потребности
4. Ограничение поступления фенилаланина до минимальной суточной потребности

36. В основе патогенеза галактоземии лежит:

1. Нарушение превращения лактозы в галактозу
2. Нарушение превращения галактозы в глюкозу
3. Недостаточное образование галактозо-1 фосфата
4. Избыточное образование галактозо-1 фосфата

37. Галактозо-1 фосфат оказывает токсическое действие на:

1. Центральную нервную систему
2. Хрусталик глаза
3. Печень
4. Костно-хрящевую ткань

38. Характерные клинико-лабораторные проявления галактоземии у ребенка первых дней жизни:

1. Рвота
2. Диарея
3. Желтуха
4. Повышение печеночных трансаминаз

39. Детей с галактоземией рекомендуют вскармливать:

1. Пастеризованным грудным молоком
2. Безлактозной смесью
3. Смесью на основе козьего молока
4. Соевой смесью

Инструкция:

Установите соответствие между позициями, представленными в обозначенных колонках. Для каждого буквенного компонента левой колонки выберите пронумерованный элемент правой колонки. Каждый пронумерованный элемент правой колонки может быть выбран один раз, более одного раза или не выбран совсем.

40.

Тип углеводов	Представители
А. Моносахариды	1. Сахароза
Б. Дисахариды	2. Галактоза
	3. Мальтоза
	4. Лактоза
	5. Фруктоза
	6. Глюкоза

41.

Дисахариды	Продукты гидролиза
А. Лактоза	1. Глюкоза + глюкоза
Б. Сахароза	2. Фруктоза + глюкоза
В. Мальтоза	3. Галактоза + глюкоза

42.

Возраст ребенка	Расчет суточного объема питания в мл (в долях от массы тела)
А. 10 дней – 2 мес.	1. 1/4
Б. 2 мес. – 4 мес.	2. 1/5
В. 4 мес. – 6 мес.	3. 1/6
	4. 1/7

43.

Возраст ребенка	Суточная потребность в энергии
А. 0–6 мес.	1. 90 ккал/кг
Б. 7–12 мес.	2. 100 ккал/кг
	3. 110 ккал/кг
	4. 115 ккал/кг
	5. 120 ккал/кг

44.

Возраст ребенка	Суточная потребность в белке
А. 0–3 мес.	1. 2 г/кг
Б. 4–6 мес.	2. 2,2 г/кг
В. 7–12 мес.	3. 2,6 г/кг
	4. 2,9 г/кг
	5. 3 г/кг

45.

Дефицитные состояния во время беременности	Нарушения развития плода
А. Белка и энергии	1. Нарушение формирования сетчатки
Б. Полиненасыщенных жирных кислот	2. Внутритрунная гипотрофия
В. Фолиевой кислоты	3. Дефекты развития нервной трубки

46.

Функциональные компоненты грудного молока	Биологическая функция
А. Лактоферрин Б. Лизоцим В. Компоненты комплемента Г. Лимфоциты	1. Лизис бактериальных клеток 2. Конкуренция за железо с бактериями 3. Выработка иммуноглобулинов и цитокинов

47.

Вид каш	Примеры
А. Безглютеновые Б. Глютеносодержащие	1. Рисовая 2. Толокняная 3. Манная 4. Кукурузная 5. Гречневая 6. Пшеничная

48.

Нарушения процессов пищеварения	Показатели копрограммы
А. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы Б. Синдром мальабсорбции В. Синдром холестаза Г. Нарушение пищеварения в желудке	1. Креаторея за счет мышечных волокон с исчерченностью 2. Креаторея за счет мышечных волокон без исчерченности 3. Стеаторея 1-го типа 4. Стеаторея 2-го типа

49.

Класс жирных кислот	Представители
А. Насыщенные Б. Ненасыщенные	1. Линолевая 2. Линоленовая 3. Масляная 4. Докозагексаеновая 5. Арахидоновая 6. Пальмитиновая

50.

Прием пищи	Калорийность от суточного рациона для ребенка дошкольного возраста
А. Завтрак Б. Обед В. Полдник Г. Ужин	1. 15% 2. 20% 3. 25% 4. 40%

51.

Форма железа	Биологическая функция
А. Гемовое Б. Негемовое	1. Мясо индейки 2. Молоко 3. Говядина 4. Скумбрия 5. Гречневая крупа

52.

Биологическое действие	Нутриенты
А. Активация всасывания железа Б. Ингибирование всасывания железа	1. Аскорбиновая кислота 2. Кальций 3. Фитиновая кислота 4. Молочная кислота 5. Пищевые волокна 6. Соевый белок Белок мяса

53.

Вид кристаллурии	Продукты, исключаемые из питания
А. Гипероксалурия Б. Гиперуриатурия	1. Цитрусовые 2. Отвар шиповника 3. Бульоны 4. Бобовые 5. Субпродукты 6. Кислые сорта фруктов и ягод 7. Шоколад 8. Щавель, петрушка, укроп

Задача (54–57).

Вы осуществляете патронаж к ребенку в возрасте 20 дней жизни с положительным результатом неонатального скрининга на фенилкетонурию. Неонатологом было рекомендовано вскармливание младенца специализированной смесью «Афенилак». Рекомендации по вскармливанию мама не соблюдает, последние 1,5 нед. кормит ребенка смесью на основе полного гидролиза белка. При осмотре ребенок здоров, физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

Инструкция:

Установите соответствие между позициями, представленными в обозначенных колонках. Для каждого буквенного компонента левой колонки выберите пронумерованный элемент правой колонки. Каждый пронумерованный элемент правой колонки может быть выбран один раз, более одного раза или не выбран совсем

54.

Группа новорожденных	Сроки проведения неонатального скрининга
А. Доношенные Б. Недоношенные	1. 1-е сут. 2. 4-е сут. 3. 7-е сут.

Инструкция:

выберите правильный ответ по схеме:

А – если правильны ответы 1, 2, 3
Б – если правильны ответы 1, 3
В – если правильны ответы 2, 4
Г – если правильны ответы 4
Д – если правильны ответы 1, 2, 3, 4

55. Типичными проявлениями фенилкетонурии являются:

1. Гипопигментация кожи
2. «Мышиный» запах мочи
3. Отставание в умственном развитии
4. Отставание в физическом развитии

Инструкция:

выберите один правильный ответ

56. В типичном случае клиника фенилкетонурии появляется в возрасте:

- А. С рождения
- Б. 1–2 нед.
- В. 2–6 мес.
- Г. Второе полугодие
- Д. После года

Инструкция:

выберите правильный ответ по схеме:

А – если правильны ответы 1, 2, 3
Б – если правильны ответы 1, 3
В – если правильны ответы 2, 4
Г – если правильны ответы 4
Д – если правильны ответы 1, 2, 3, 4

57. Наиболее вероятная причина отсутствия клиники фенилкетонурии у ребенка:

1. Ложноположительный результат неонатального скрининга
2. Профилактическое действие смеси на основе полного гидролиза белка
3. Легкое течение заболевания
4. Возраст ребенка

Задача (58–61).

У вас на приеме ребенок в возрасте 6 мес. Мальчик родился доношенным, вес при рождении 3400 г, длина тела 52 см. До настоящего времени находился на грудном вскармливании, продукты прикорма не введены. Вес ребенка 8 кг, рост 68 см. В контрольном анализе крови: гемоглобин – 109 г/л, эритроциты – 4,3 млн, MCV – 65 fl, MCH – 20 pg, тромбоциты – 230 тыс., лейкоциты – 6,9 тыс., сегментоядерные нейтрофилы – 35%, лимфоциты – 55%, моноциты – 10%, СОЭ – 5 мм/час.

Инструкция:

выберите один правильный ответ

58. Оцените физическое развитие ребенка

- А. Низкое
- Б. Ниже среднего
- В. Среднее
- Г. Выше среднего
- Д. Высокое

Инструкция:

выберите правильный ответ по схеме:

А – если правильны ответы 1, 2, 3
Б – если правильны ответы 1, 3
В – если правильны ответы 2, 4
Г – если правильны ответы 4
Д – если правильны ответы 1, 2, 3, 4

59. Продукты прикорма, рекомендуемые для введения ребенку в возрасте 6 мес.:

1. Овоши
2. Каши
3. Мясное пюре
4. Творог

Инструкция:

Установите соответствие между позициями, представленными в обозначенных колонках. Для каждого буквенного компонента левой колонки выберите пронумерованный элемент правой колонки. Каждый пронумерованный элемент правой колонки может быть выбран один раз, более одного раза или не выбран совсем.

60.

Параметры клинического анализа крови ребенка	Оценка результатов
А. Гемоглобин	1. Норма
Б. Цветовой показатель	2. Повышен
В. МСV (средний объем эритроцитов)	3. Снижен
Г. МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците)	

Инструкция:

выберите один правильный ответ

61. Рекомендуемые дозы препаратов железа (в форме гидроксид-полимальтазного комплекса) для терапии железодефицитной анемии у ребенка раннего возраста:

- А. 0,5 мг/кг
- Б. 1 мг/кг
- В. 2,5 мг/кг
- Г. 3 мг/кг
- Д. 5 мг/кг

Задача (62–65).

У вас на приеме ребенок в возрасте 1 мес. Девочка родилась доношенной, от физиологически протекавшей беременности, естественных родов. Вес при рождении 3000 г, длина 50 см. С рождения находится на грудном вскармливании. Маму беспокоит ощущение нехватки молока, длительное пребывание ребенка у груди, после кормления грудь опорожняется полностью. На момент осмотра вес девочки 3600 г, рост 53 см. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Наследственный анамнез: старший брат девочки страдает сезонным аллергическим ринитом.

Инструкция:

выберите правильный ответ по схеме:

- А – если правильны ответы 1, 2, 3
- Б – если правильны ответы 1, 3
- В – если правильны ответы 2, 4
- Г – если правильны ответы 4
- Д – если правильны ответы 1, 2, 3, 4

62. Ваша тактика с учетом особенностей физического развития ребенка и жалоб матери:

1. Рекомендовать контрольные взвешивания с целью учета количества молока у матери
2. Рекомендовать введение докорма смесью
3. Осуществление мероприятий по профилактике гипогалактии
4. Рекомендовать прежний режим вскармливания ввиду отсутствия поводов для беспокойства

Инструкция:

выберите один правильный ответ

63. Суточный объем молока для ребенка в возрасте 1 мес. может быть рассчитан в долях от массы тела как:

- А. 1/3
- Б. 1/4
- В. 1/5
- Г. 1/6
- Д. 1/7

Инструкция:

выберите правильный ответ по схеме:

- А – если правильны ответы 1, 2, 3
- Б – если правильны ответы 1, 3
- В – если правильны ответы 2, 4
- Г – если правильны ответы 4
- Д – если правильны ответы 1, 2, 3, 4

64. Основные мероприятия при выявлении у матери гипогалактии

1. Кормление ребенка по требованию
2. Сцеживание остатков молока после кормления
3. Ночные прикладывания к груди
4. Строгое соблюдение регламентированного режима кормления ребенка

Инструкция:

выберите один правильный ответ

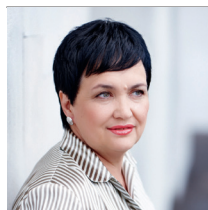
65. При необходимости введения докорма рекомендовать родителям введение в рацион ребенка смеси:

- А. На основе белка коровьего молока
- Б. На основе белка козьего молока
- В. На основе частично гидролизованного белка
- Г. Безлактозной смеси
- Д. Кисломолочной смеси

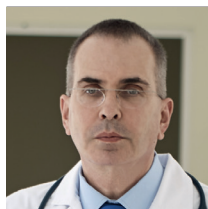
Эталоны ответов к тестам и задачам по теме «Питание здорового и больного ребенка»

см. на сайте https://www.med-sovet.pro/jour/pages/view/18_2020.





Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, почетный профессор ФГБУ НЦЗД РАМН; председатель Диссертационного Совета по педиатрии и детской хирургии. Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



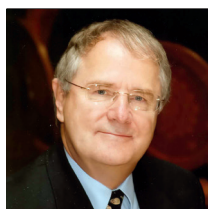
Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Главный внештатный детский специалист нефролог, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.И. Пирогова МЗ РФ, главный педиатр г. Москвы. Является почетным профессором Университета Баффало, (штат Нью-Йорк, США).



Раанан Шамир (Raanan Shamir), д.м.н., профессор педиатрии Медицинского факультета имени Саклера Университета в городе Тель-Авив, руководитель Института гастроэнтерологии, гепатологии и питания Детского медицинского центра Шнайдера, Израиль. Президент Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов – ESPGHAN (2016–2019). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (целиакия, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология, нарушения обмена веществ у детей.



Майкл Ленц (Michael Lentze), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Педиатрического отделения Университетского медицинского центра в городе Бонн, Германия (2002–2012), профессор Медицинского университета города Тбилиси, Грузия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология и нутрициология.



Сания Колачек (Sania Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического клинического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (хронические энтеропатии, хроническая кишечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).



Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Жоао города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP SIPP, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегий журналов Minerva Pediatrica и PeerJ.



Амария Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабикир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялковская Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрической педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена благодарностью Президента РФ В.В. Путина и др.



Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, руководитель пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (АМТН).



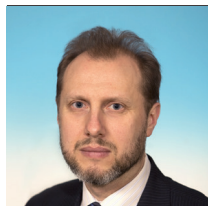
Горелов Александр Васильевич, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



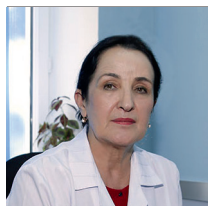
Деттярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегии журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Являлась ученым секретарем Проблемной комиссии «Микронутриенты и биологически активные вещества пищи» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам питания при Президиуме РАН. Автор более 500 научных публикаций.



Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



Котлюкова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач высшей квалификационной категории. Член ассоциации детских кардиологов России. Лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине». Имеет более 300 научных публикаций.



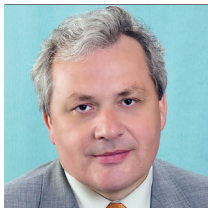
Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Минаева Наталья Витальевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета ДПО Пермского ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера; 2006 г. – защита докторской диссертации на тему «Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



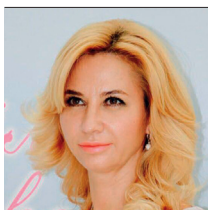
Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармации Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 90 научных печатных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации Ассоциация клинических фармакологов России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (EACPT).



Солдатова Ирина Геннадьевна, д.м.н., заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям министерства здравоохранения Московской области. В 2013 г. получила высшую квалификационную категорию по специальности «Неонатология», в 2015 г. – высшую квалификационную категорию по специальности «Педиатрия».



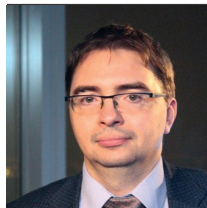
Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем председателя проблемной комиссии «Питание здоровых и больных детей». Автор более 200 научных публикаций.



Спичак Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «МГМУ им. И.М. Сеченова», пульмонолог. Член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества (ERS), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Автор более 170 научных публикаций.



Сусиков Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦ, профессор кафедры клинической фармакологии РМАПО. Член правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), член секции «Кардионеврология» Всероссийского научного общества кардиологов; Европейского и Международного общества атеросклероза (EAS/IAS); Национальной липидной ассоциации США (NLA); Экспертного совета DiabetesIndia и др.



Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, главный научный сотрудник группы клинко-фармакологических технологий НИЦ РМАПО, проректор по развитию и инновациям РМАПО. Является членом Экспертного совета по терапевтическим проблемам ВАК России, Росздравнадзора, РФФИ и РНФ.



Узунова Анна Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Член Союза педиатров России, Европейского общества пульмологов, республиканских проблемных комиссий по разделам педиатрии. Автор более 370 научных публикаций.



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. 1990 г. – защита кандидатской диссертации; 2005 г. – докторская диссертация, посвященная созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Эрдес Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач высшей категории. Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».